GUIDELINE & BOOK REVIEW

Next Level

رابینز ۲۰۰۷

به انضمام سئوالات پرانترنی و دستیاری

پاتولوژی

گردآورنده: دکتر کامران احمدی

مؤلف برگزیده کتاب سال دانشجویی ۱۳۷۵ با رتبه اول

مؤلف برگزیده کتاب سال جمهوری اسلامی ایران ۱۳۷۷

سرشناسه	:	احمدی، کامران، گردآورنده
عنوان و نام پدیدآور	:	گایدلاین پاتولوژی (رابینز ۲۰۰۷) / تألیف کامران احمدی.
مشخصات نشر	:	تهران: فرهنگ فردا، ۱۳۹۲.
مشخصات ظاهری	:	۲۰۷ ص: مصور (رنگی)، جدول.
شابک	:	۳۵۰۰۰۰ ریال: 978-964-523-224-3
وضعیت فهرست‌نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	کتاب حاضر برگرفته از کتاب "اصول پاتولوژی اختصاصی (پایه) = Basic Pathology, 8th ed, 2007" استنلی رابینز است.
یادداشت	:	ویراست قبلی کتاب حاضر قبلاً با عنوان "گایدلاین پاتولوژی" توسط همین انتشارات در سال ۱۳۸۹ چاپ و منتشر شده است.
عنوان دیگر	:	اصول پاتولوژی اختصاصی
ترجمه عنوان	:	گایدلاین پاتولوژی (رابینز ۲۰۰۷)
موضوع	:	آسیب‌شناسی
موضوع	:	آسیب‌شناسی — آزمون‌ها و تمرین‌ها
شناسنامه افزوده	:	رابینز، استنلی لئونارد، ۱۹۱۵ - م. اصول پاتولوژی اختصاصی
رده‌بندی کنگره	:	۱۳۹۰ ۲ ۳ک۳۱۵الف/RB۱۱۱
رده‌بندی دیویی	:	۶۱۶/۰۷
شماره کتابشناسی ملی	:	۲۵۵۰۰۱۷

پاتولوژی

Guideline & Book Review

گردآورنده: دکتر کامران احمدی
ناشر: فرهنگ فردا
حروفچینی: مهری آتش‌رزان
صفحه‌آرایی: مهری آتش‌رزان
گرافیک: منصور عیوضی ایناللو
لیتوگرافی: خجسته
چاپ و صحافی: خجسته
نوبت چاپ: سوم - بهار ۹۲
تیراژ: ۵۰۰ جلد
بهاء: ۳۵۰۰۰ تومان
شابک: ۳ - ۲۲۴ - ۵۲۳ - ۹۶۴ - ۹۷۸

خیابان سهروردی شمالی - بالاتر از چهارراه مطهری - پلاک ۳۱۷ - طبقه همکف
انتشارات فرهنگ فردا

۸۸۴۲۷۰۸۸ - ۸۸۴۴۴۲۱۷ - ۸۸۴۴۴۲۱۶
۸۸۴۵۴۷۸۷ - ۸۸۴۵۵۰۴۱

آدرس سایت: www.knci.ir

فهرست

به خوش آمدید Next Level

مقدمه‌ای که حتماً خوانده شود

از سال ۱۳۷۳ که برای اولین بار تألیف و گردآوری کتب پزشکی را آغاز نمودم همیشه در آرزوی این بودم که روزی کتاب‌های پزشکی را به صورت رنگی و همراه با تصاویر و الگوریتم‌های زیبای آموزشی تألیف و منتشر نمایم تا اینکه بعد از ۱۸ سال علی‌رغم مشکلات زیاد و هزینه‌ای بسیار سنگین به آرزوی خود رسیدم و گایدلاین‌های سال ۹۰ تا ۹۲ را با کیفیتی بسیار بالا به دانشجویان و پزشکان جوان تقدیم نمودم. در تمام این سال ها سیاست و هدف گذاری مؤسسه، احترام به مخاطب بوده است به همین دلیل همواره سعی شده است که تولیدات فرهنگی مؤسسه با بالاترین کیفیت علمی، محتوایی و تکنولوژی نشر همراه باشد. به طوری که هزینه سنگین چاپ تمام رنگی و کاغذ های با کیفیت بسیار بالا که قابلیت چاپ رنگی را داشته باشند را متحمل شدیم تا آموزش پزشکی ایران را با یک گام بلند به جلو ببریم. با وجود تمام این تلاش های شبانه روزی ناملایمت های زیادی را تجربه کردیم و یکی از مهمترین آنها احترام نگذاشتن بعضی از مخاطبان به ما بود چرا که کماکان کارهای غیر اخلاقی و غیر انسانی در زمینه کپی کردن گایدلاین ها، CDها، Q-Bankها در حال انجام است که ما را در ادامه این کار سخت به شدت دلسرد و ناامید کرده است.

ویژگی‌های بارز گایدلاین‌های Next Level به قرار زیر هستند:

۱ – نگارش ساده و دسته‌بندی شده

۲ – صفحه‌بندی زیبا به همراه تصاویر رنگی که سبب ارتقاء سطح آموزش می‌شود و همچنین موجب می‌شود که فرد از درس خواندن لذت ببرد، چرا که هیچ مطلبی را صرفاً حفظ نمی‌کند و با مشاهده تصاویر و سپس بررسی سئوالات مختلف، کاملاً مطالب درسی را درک می‌نماید.

۳ – به منظور دقت و توجه به مطالب بسیار مهم، زمینه این مطالب به رنگ زرد درآمده‌اند و متن با رنگ آبی نوشته شده است.

۴ – همچنین کتاب‌های گایدلاین برای داوطلبانی که علاقمند به شرکت در آزمون‌های بین‌المللی مثل USMLE آمریکا، MCCQE کانادا، AMC استرالیا، PLAB انگلستان و هر آزمون بین‌المللی دیگر هستند، بسیار مفید و بهترین انتخاب است؛ چرا که در آزمون‌های بین‌المللی سئوالات تصویری به وفور یافت می‌شود.

۵ – در تمام مجموعه کتب گایدلاین سعی شده است که پیشگامان پزشکی ایران و جهان به همکاران معرفی شوند تا علاوه بر آشنایی با زندگی این عزیزان، ما هم با خواندن یا نوشتن چند کتاب به خودمان مغرور نشویم، چرا که در زمانی که حتی پدران ما هم به دنیا نیامده بودند این بزرگان دانش پزشکی را در ایران و جهان بنیانگذاری نمودند از طرفی زندگی این دانشمندان حامل پیام تلاش و سخت کوشی تا بالاترین حد توان را برای ما به ارمغان می‌آورد.

۶ – به دلایلی که در بالا ذکر شد، گایدلاین‌های جدید به نام گایدلاین‌های Next Level نامیده شد چرا که سطح این مجموعه بسیار بالا رفته است و در سطح کتاب‌های بین‌المللی قرار گرفته است.

۷ – در نهایت بر این باوریم که هنوز در اول راه هستیم و تا استقرار کامل روش‌های نوین آموزش پزشکی در ایران به تلاش خود ادامه می‌دهیم.

دکتر کامران احمدی

تهران – بهار ۹۲

۱

عروق خونی

آنالیز آماری سؤالات فصل ۱

⌑ درصد سؤالات فصل ۱ در ۱۵ سال اخیر: ۶/۳٪

⌑ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱ـ انواع واسکولیت‌ها (مهمترین قسمت)، ۲ـ ریسک فاکتورهای آترواسکلروز، ۳ـ آتریولواسکلروز هیالین و هیپرپلاستیک، ۴ـ سارکوم کاپوزی، ۵ـ تومور گلوموس، ۶ـ آنژیوماتوز باسیلری

بیماری‌های عروق خونی بیش از هر بیماری دیگری، موجب مورتالیتی و موربیدیتی می‌شوند (بیشتر بیماری‌هایی که از نظر بالینی مهم هستند، شریان‌ها را درگیر می‌کنند) ناهنجاری‌های عروقی توسط دو مکانیسم اصلی سبب ایجاد بیماری بالینی می‌گردند:

۱ ـ تنگ‌شدن عروق یا انسداد کامل مجرا

الف) به صورت پیشرونده مثلاً توسط آترواسکلروز

ب) به صورت ناگهانی مثلاً توسط ترومبوز یا آمبولی

۲ ـ تضعیف دیواره‌ها که منجر به اتساع یا پارگی می‌گردد.

عروق سالم

ساختار کلی و ترکیب سلولی عروق خونی در کل سیستم قلبی- عروقی موجب تمایز انواع رگ‌ها می‌شود. تمایز یافته بودن عروق موجب می‌شود که مکانیسم‌های پاتولوژیک زیر مناطق ویژه‌ای را درگیر کنند:

۱ ـ درگیری شریان‌های الاستیک و عضلانی در آترواسکلروز

۲ ـ درگیری شریان‌های عضلانی کوچک و آرتریول‌ها در هایپرتانسیون

۳ ـ درگیری عروقی خونی با قطر ویژه در انواع خاصی از واسکولیت

اجزای سازندهٔ دیوارهٔ عروق خونی عبارتند از:

۱ ـ سلول‌های آندوتلیال (ECS) و سلول‌های عضله صاف

۲ ـ ماتریکس خارج سلولی (ECM) باقیماندهٔ دیوارهٔ سلولی را تشکیل می‌دهد که از الاستین، کلاژن و گلیکوزآمینوگلیکان تشکیل شده است.

⌑ **دیواره عروق:** دیوارهٔ عروق از سه لایه تشکیل شده است که عبارتند از:

۱ ـ لایهٔ انتیما از یک لایه **سلول آندوتلیال** تشکیل شده که برروی غشای نازکی از ماتریکس خارج سلولی (ECM) قرار گرفته‌اند.

۲ ـ لایهٔ مدیا که عمدتاً از **سلول‌های عضلهٔ صاف** و آندوتلیال تشکیل شده است. این سلول‌ها توسط بافت همبندی نسبتاً شل، فیبرهای عصبی و عروق کوچکتر ادوانتیس احاطه شده‌اند.

۳ ـ ادوانتیس

⌑ **آرتریول‌ها (شریانچه‌ها):** در آرتریول‌ها، انقباض سلول عضله صاف مدیا، سبب ایجاد تغییرات قابل توجهی در قطر مجرا می‌شود که فشارخون سیستمیک را کنترل می‌کند و به صورت بارزی انتشار خون را در بسترهای مویرگی مختلف تحت تأثیر قرار می‌دهد. شریانچه‌ها (آرتریول‌ها) نقاط اصلی مقاومت فیزیولوژیک به جریان خون شامل کاهش در فشار و سرعت و تغییر وضعیت از حالت ضربان‌دار به جریان ثابت می‌باشند.

⌑ **مویرگ‌ها:** مویرگ‌ها بعد از آرتریول‌ها قرار دارند. قطر این عروق تقریباً برابر یک گلبول قرمز (۷-۸μm) می‌باشد. یک لایه سلول آندوتلیال داشته و فاقد مدیا می‌باشند. مویرگ‌ها با جداره‌های نازک به ضخامت یک سلول و با جریان آهسته، برای تبادل سریع مواد بین خون و بافت، مناسب می‌باشند.

⌑ **وریدها:** وریدها نسبت به شریان‌های مربوطه، قطر بزرگتر، مجرای بزرگتر و دیواره‌های نازک‌تر و کمتر سازمان‌دهی شده‌ای دارند. بنابراین وریدها مستعد اتساع، فشرده‌شدن (Compression) و نفوذ آسان توسط تومورها و فرآیندهای التهابی می‌باشند.

نکته: تقریباً $\frac{۲}{۳}$ کل خون سیستمیک در وریدها جریان دارد.

⌑ **عروق لنفاوی:** لنفاتیک‌ها کانال‌هایی پوشیده از آندوتلیوم با دیواره نازک می‌باشند که مایع انترستیشیال بافتی اضافی را درناژ می‌کنند. این مایع نهایتاً توسط مجرای توراسیک به گردش خون باز می‌گردد.

نکته: جریان لنفاتیک همچنین حاوی سلول‌های التهابی منونوکلئر و گروهی از پروتئین‌ها است.

نکته مهم: لنفاتیک‌ها، مسیری جهت انتشار بیماری از طریق انتقال باکتری‌ها و سلول‌های توموری به نقاط دور می‌باشند.

آنومالی‌های مادرزادی عروقی

در میان آنومالی‌های مادرزادی، سه نوع دارای اهمیت ویژه‌ای هستند (هرچند لزوماً شایع نیستند)، که عبارتند از:

۱ ـ آنوریسم تکاملی یا بری (Berry) که در عروق مغزی روی می‌دهد. این آنوریسم‌ها، اتساع‌های کوچک و حلقوی بوده که به صورت تیپیک در **حلقهٔ ویلیس** قرار دارند. در صورت پارگی آنوریسم‌های بری، احتمال خونریزی داخل مغزی کشنده وجود دارد (شکل ۱-۱).

۲ ـ فیستول‌های شریان وریدی که یک ارتباط مستقیم، کوچک و غیرطبیعی میان شریان‌ها و وریدها ایجاد می‌کنند (بای‌پس مویرگ‌های میانی). فیستول‌های شریانی وریدی عمدتاً ناشی از اختلالات تکاملی هستند، ولی می‌توانند به علل زیر رخ دهند:

۱ ـ پارگی آنوریسم شریانی به داخل ورید مجاور

۲ ـ تروماهای نفوذی که شریان و ورید را سوراخ می‌کنند

۳ ـ نکروز التهابی عروق مجاور

هنگامی که ارتباط شریانی وریدی وسیع یا بزرگ باشد اهمیت بالینی دارد؛ زیرا جریان کوتاه خون از شریان به ورید برقرار می‌شود، در نتیجه قلب بایستی حجم اضافی را پمپ کند و گاهی **نارسایی قلبی با برون‌ده بالا** ایجاد می‌شود.

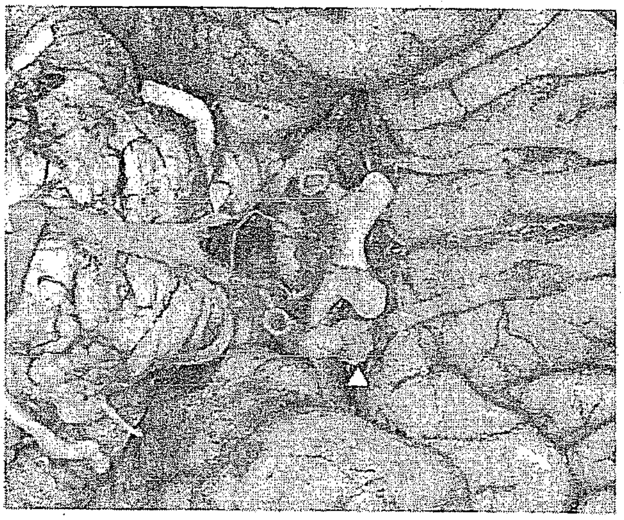
۳ ـ دیسپلازی فیبروماسکولار، یک ضخیم‌شدگی نامنظم موضعی دیوارهٔ شریان‌های بزرگ و متوسط عضلانی می‌باشد. شریان‌های درگیر عبارتند از: **شریان کلیوی، کاروتید، طحالی و عروق مهره‌ای (عامل آن ناشناخته است ولیکن احتمالاً یک اختلال تکاملی می‌باشند).** ضخیم شدگی موضعی قطعاتی از دیوارهٔ عروق به‌علت هایپرپلازی و فیبروز نامنظم انتیما و مدیا موجب انسداد لومن می‌شود.

نکته: دیسپلازی فیبروماسکولار در شریان‌های کلیوی می‌تواند عامل هایپرتانسیون رنوواسکولار باشد.

سلول‌های دیواره عروق و پاسخ آنها به آسیب

سلول‌های آندوتلیال (ECها) و سلول‌های عضله صاف (SMCها) تحت عنوان اجزاء اصلی سلولی عروق خونی، نقش مهمی در پاتولوژی‌های و بیولوژی عروقی دارند.

⌑ **سلول‌های آندوتلیال (ECs):** سلول‌های آندوتلیال (ECها) لایه‌ای به ضخامت یک سلول را (آندوتلیوم) تشکیل می‌دهند که کل سیستم عروقی را مفروش می‌کنند. سلول‌های آندوتلیال به طور انحصاری دارای اجسام ویبل پالاد



شکل ۱-۱. آنوریسم بری با پیکان سفید مشخص شده است

(Weibel palade) هستند که ارگانلی ذخیره‌ای متصل به غشاء داخل سلولی برای فاکتور فون‌ویلبراند می‌باشند.

نکته : سلول‌های آندوتلیال به روش هیستوشیمیایی توسط **آنتی‌بادی‌های ضد فون‌ویلبراند و یا CD31 (مولکول شماره یک عامل اتصال پلاکت به دیواره سلولی [PECAM-1])** که در اتصالات بین سلول‌های اندوتلیال وجود دارد، شناسایی می‌گردند.

نکته : آسیب آندوتلیوم، تا حدودی مسئول شروع ایجاد ترومبوز، **ATH (آترواسکلروز)** و ضایعات عروقی ناشی از هیپرتانسیون می‌باشد.

نکته : فقدان کامل آندوتلیوم (لخت‌شدن)، **تشکیل ترومبوز و پرولیفراسیون SMCها** را تحریک می‌کند.

نکته : اختلال عملکرد آندوتلیال، در پاتوژنز بیماری‌های عروقی بسیار مهم می‌باشد.

نکته : القاءکنندگان (Inducers) اختلال عملکرد آندوتلیال، عبارتند از:
۱ ـ سیتوکین‌ها و فرآورده‌های باکتریایی که موجب شوک سپتیک می‌گردند؛
۲ ـ استرس‌های همودینامیک و متابولیت‌های لیپید که در پاتوژنز آترواسکلروز نقش دارند.

▫ سلول‌های عضله صاف عروق (SMCs): سلول‌های عضله صاف عروق به عنوان جزء اصلی سلولی در مدیا عروق سبب **وازوکانستریکشن یا وازودیلاتاسیون** در پاسخ به محرک‌های فارماکولوژیک یا طبیعی؛ سنتز انواع کلاژن، الاستین و پروتئوگلیکان‌ها؛ آزادسازی عوامل رشد و سیتوکین‌ها و تکثیر پس از تحریک مناسب می‌گردند. بنابراین سلول‌های عضلات صاف (SMC) **عناصر مهم ترمیم طبیعی و فرآیندهای پاتولوژیک مانند آترواسکلروز (ATH)** می‌باشند.

▫ ضخیم‌شدگی انتیما: **یک پاسخ کلیشه‌ای به آسیب عروقی: آسیب عروقی (از بین رفتن سلول‌های آندوتلیال یا حتی فقط اختلال عملکرد)** موجب تحریک رشد SMC و سنتز ماتریکس می‌شود. به دنبال آسیب اندوتلیال، یا پیش سازهای آنان به انتیما مهاجرت می‌کنند، تکثیر می‌شوند و ECM را می‌سازند (مشابه ترمیم زخم توسط فیبروبلاست‌ها) و نئوانتیما را تشکیل می‌دهند.

این پاسخ نئوانتیمایی در اثر هر نوع آسیب یا اختلال عملکرد رخ می‌دهد، **این موارد عبارتند از: ۱ ـ عفونت؛ ۲ ـ التهاب؛ ۳ ـ آسیب ایمنی؛ ۴ ـ ترومای فیزیکی (مانند تعبیه Balloon یا هایپرتانسیون)؛ ۵ ـ قرار گرفتن در معرض مواد توکسیک (لیپیدهای اکسید شده یا سیگار کشیدن).**

نکته : ضخیم شدن انتیما یک پاسخ کلیشه‌ای است که در اثر هر نوع آسیب به دیواره رگ روی می‌دهد.

یادآوری : پاسخ عروق به هر نوع آسیب عروق عبارتند از:
۱ ـ ضخیم‌شدن انتیما به علت پرولیفراسیون SMCs و ساخت مجدد ECM (ماتریکس خارج سلولی).

۲ ـ سیگنال‌هایی که از سلول‌های آندوتلیال (EC)، ماکروفاژ و پلاکت فرستاده می‌شود به همراه مدیاتورهای انعقادی و کمپلمان موجب فعال شدن و فراخوانی SMCها می‌شوند.
۳ ـ ضخیم‌شدگی انتیما موجب تنگی لومن عروق و انسداد جریان خون می‌شود.

آرتریواسکلروز

واژهٔ آرتریواسکلروز (از نظر لغوی به معنی سختی عروق) برای ضخیم‌شدگی و از بین رفتن خاصیت ارتجاعی شریان‌ها به کار می‌رود. سه الگوی آرتریواسکلروز عبارتند از:

۱ ـ آرتریولواسکلروز، بیماری **شرایین کوچک و آرتریول‌ها** است. اسکلروز عروق کوچک معمولاً همراه با **هیپرتانسیون و دیابت قندی** می‌باشد. به دو نوع **هیالن و هیپرپلاستیک** تقسیم می‌گردند. هر دو نوع موجب ضخیم‌شدگی دیواره عروق و باریک‌شدن مجرای عروق می‌شوند.

۲ ـ دومین نوع مورفولوژیک آرتریواسکلروز پدیده **اسکلروز کلسیفیک مدیا یا مونکبرگ** (Monckeber) است. این فرآیند معمولاً **در شرایین عضلانی** در بیماران **بزرگتر از ۵۰ سال** مشاهده می‌گردد و با **رسوب کلسیم در شریان‌های عضلانی** مشخص می‌گردد. اسکلروز کلسیفیک مدیا در رادیوگرافی قابل مشاهده بوده و در معاینه قابل لمس است. به مجرای رگ دست‌اندازی نمی‌کند و از نظر بالینی اهمیتی ندارد.

۳ ـ آترواسکلروز (ATH) در لاتین به معنای «فرسوده»[1] یا «سفت شدن» است که شایع‌ترین و مهم‌ترین الگوی بالینی می‌باشد.

مثال: کدام یک از جملات زیر در مورد آرتریواسکلروز صحیح است؟ (دستیاری ـ بهمن ۸۱)

الف) آرتریواسکلروز مونکبرگ اکثراً در سنین زیر ۳۰ سال دیده می‌شود.
ب) در آترواسکلروز، پلاک‌های فیبر و چربی از ابتدا تمام لایهٔ شریان را اشغال می‌کند.
ج) اسکلروز عروق کوچک اغلب همراه با افزایش فشارخون و دیابت قندی دیده می‌شود.
د) هم اکنون آترواسکلروز در زنان و مردان به یک اندازه بروز می‌کند.

پاسخ: ج

آترواسکلروز (ATH)

هیچ بیماری در نیمکرهٔ غربی به اندازهٔ آترواسکلروز، مسبب مرگ و میر بیماران نبوده است. این بیماری به تنهایی مسؤول ۵۰٪ از مرگ‌ها در کشورهای غربی می‌باشد.

آترواسکلروز یک ضایعهٔ انتیمایی است که آتروم (Atheroma) یا پلاک آترواسکلروتیک نامیده می‌شود و به طرف **داخل مجرا** برجسته می‌شود و **مدیای زیرین** خود را تضعیف می‌کند. از آنجایی که **بیماری عروق کرونر** یکی از مهم‌ترین تظاهرات ATH است، اطلاعات اپیدمیولوژیک در مورد ATH به صورت تعداد **مرگ و میرهای ناشی از بیماری ایسکمیک قلبی (IHD)** آورده می‌شود.

▫ اپیدمیولوژی: با وجود شیوع بالای آترواسکلروز **در کشورهای پیشرفته**، شیوع این بیماری در آمریکای جنوبی و مرکزی، آفریقا و آسیا بسیار کمتر می‌باشد.

▫ ریسک فاکتورها: شیوع و شدت آترواسکلروز و بیماری‌های ایسکمیک قلب (IHD) وابسته به ریسک فاکتورهای گوناگونی است. بعضی از این ریسک فاکتورها Constitutional بوده و کمتر قابل کنترل هستند و برخی دیگر اکتسابی و مرتبط با رفتار شخص بوده و قابل تغییر می‌باشند.

نکته : ریسک فاکتورهای متعدد در هم ضرب می‌شوند. دو ریسک فاکتور میزان خطر را چهار برابر می‌کند در حالی که **سه ریسک فاکتور (هایپرلیپیدمی، هایپرتانسیون و سیگار)** خطر انفارکتوس میوکارد را **۷ برابر** می‌کنند.

1- Gruel

■ **ریسک فاکتورهای سرشتی برای IHD: عبارتند از:**

۱ ـ **سن:** سن دارای نقش عمده‌ای می‌باشد. در سنین ۴۰ تا ۶۰ سالگی، بروز انفارکتوس در مردان ۵ برابر می‌شود.

۲ ـ **جنس:** در شرایط یکسان، زنان غیریائسه نسبت به آقایان هم سن در معرض خطر کمتری برای آترواسکلروز هستند. در زنان پیش از یائسگی، بروز انفارکتوس میوکارد و دیگر عوارض آترواسکلروز شایع نیست. مگر آنکه دیابت، هیپرتانسیون و یا هیپرلیپیدمی موجب مساعد شدن زمینه شده باشند. هرچند پس از یائسگی، با افزایش سن میزان بروز بیماری‌های وابسته به آترواسکلروز افزایش یافته و نهایتاً از مردان بیشتر می‌شود.

نکته : درمان جایگزین استروژن پس از یائسگی (HRT) با افزایش ریسک بیماری‌های قلبی ـ عروقی همراه است و دیگر برای پیشگیری از بیماری قلبی در زنان توصیه نمی‌گردد.

۳ ـ **ژنتیک:** وجود استعداد خانوادگی جهت افزایش فشارخون، دیابت و یا اختلال متابولیسم لیپوپروتئین‌ها نظیر هیپرکلسترولمی فامیلیال، از جمله عوامل مستعد کننده ابتلا به آترواسکلروز می‌باشند.

■ **ریسک فاکتورهای عمدهٔ قابل تغییر IHD (۱۰۰٪ امتحانی)**

۱ ـ **هیپرلیپیدمی (هیپرکلسترولمی)** از ریسک فاکتورهای مهم برای آترواسکلروز است. حتی اگر ریسک فاکتور دیگری موجود نباشد، هیپرکلسترولمی برای شروع ضایعه کافی است. LDL (کلسترول بد)، جزء اصلی کلسترول است که با افزایش ریسک آترواسکلروز مرتبط است. کلسترول LDL دارای نقش فیزیولوژیک اساسی در تحویل کلسترول به بافت‌های محیطی می‌باشد. در مقابل، HDL (کلسترول خوب)، کلسترول را از آتروم‌های موجود به کبد منتقل می‌کند تا در آنجا به داخل صفرا ترشح شود. لذا بالا بودن میزان HDL همراه با کاهش خطر می‌باشد.

الف) رویکردهای دارویی و رژیم غذایی در جهت کاهش LDL یا کلسترول Total سرم و افزایش HDL بسیار مهم می‌باشند.

ب) رژیم غذایی با کلسترول و چربی اشباع شده زیاد مثل زرده تخم‌مرغ، چربی حیوانی و کره، سطح کلسترول خون را افزایش می‌دهند.

ج) به جز رژیم غذایی، عوامل دیگری نیز بر سطح چربی‌های خون مؤثر می‌باشند. **ورزش و مصرف متعادل الکل موجب افزایش HDL و چاقی و مصرف سیگار موجب کاهش آن می‌گردند.**

د) استاتین‌ها داروهایی هستند که با مهار هیدروکسی متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز (آنزیم محدودکننده ساخت کلسترول در کبد)، میزان کلسترول خون را کاهش می‌دهند.

۳ ـ **هیپرتانسیون:** فشار خون بالا یک ریسک فاکتور اصلی دیگر برای آترواسکلروز می‌باشد. سطح فشار خون سیستولیک و دیاستولیک هر دو حائز اهمیت هستند. هیپرتانسیون به تنهایی ریسک ایجاد IHD را حدود ۶۰٪ در مقایسه با افراد با فشار خون طبیعی، افزایش می‌دهد. هایپرتروفی بطن چپ می‌تواند حاکی از وجود **فشار خون بالای عملکردی به مدت طولانی باشد.**

۴ ـ **کشیدن سیگار:** کشیدن یک پاکت سیگار یا بیشتر در روز برای سالیان طولانی، میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های ایسکمیک قلب را تا ۲۰۰٪ افزایش می‌دهد. قطع مصرف سیگار باعث کاهش این خطر در طول زمان خواهد شد.

۵ ـ **دیابت:** دیابت خطر ایجاد هیپرکلسترولمی را افزایش داده و باعث مستعد شدن فرد به آترواسکلروز می‌گردد. بروز سکته مغزی و خطر گانگرن اندامهای تحتانی با حضور آترواسکلروز افزایش می‌یابد.

■ **ریسک فاکتورهای دیگر برای IHD:** حدود ۲۰٪ از موارد بیماری‌های قلبی ـ عروقی در غیاب ریسک فاکتورهای اصلی ذکر شده روی می‌دهند. هرچند که هایپرلیپیدمی یک عامل پیشرونده می‌باشد، بیشتر از ۷۵٪ از حوادث قلبی–عروقی در زمانی رخ می‌دهند که سطح LDL کمتر از ۱۶۰mg/dl دارند ریسک فاکتورهای دیگر بیماری‌های ایسکمیک قلب عبارتند از:

۱ ـ **التهاب با وجود مارکر C-reactive protein (CPR):** التهاب در تمام مراحل آتروژنز وجود داشته و نهایتاً با تشکیل و پارگی پلاک آترواسکلروتیک مرتبط می‌باشد.

نکته : بسیاری از مارکرهای سیستمیک التهاب (مانند IL-6، مولکول چسبندگی بین سلولی ـ ۱ و لیگاند CD40) با خطر IHD ارتباط دارند، ولی CRP یکی از ارزان‌ترین و حساس‌ترین مارکرها می‌باشد.

نکته : CRP می‌تواند ریسک انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی، **بیماری شریانی محیطی و مرگ قلبی ناگهانی** (حتی در بین افراد سالم) را به صورت مستقل از سایر ریسک فاکتورها پیش‌بینی کند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

نکته : با وجودی که شواهد مستقیمی در مورد کاهش بیماری قلبی ـ عروقی در اثر کاهش CRP وجود ندارد، موارد زیر موجب کاهش CRP می‌شوند: **ترک سیگار، کاهش وزن، ورزش و استاتین‌ها.**

۲ ـ **هیپرهوموسیستینمی:** هوموسیستینوری، که یک اختلال متابولیک نادر مادرزادی می‌باشد، موجب **بیماری عروقی زودرس** می‌شود. افزایش هوموسیستئین در خون می‌تواند به دلیل دریافت کم **فولات و ویتامین B** ایجاد شود. هنوز این اختلاف نظر وجود دارد که آیا مصرف **فولات و ویتامین B_6** می‌تواند، میزان بروز بیماری‌های قلبی عروقی را کم کند یا خیر.

۳ ـ **لیپوپروتئین a [LP(a)]:** فرم تغییر یافته LDL می‌باشد که حاوی قسمت B-100 آپولیپوپروتئین LDL اتصال یافته با آپولیپوپروتئین A (apo A) می‌باشد.

۴ ـ **عوامل تأثیرگذار بر هوموستاز:** تعدادی از مارکرهای عملکرد هموستاتیک و یا فیبرینولیتیک **نظیر افزایش مهار کننده فعالیت پلاسمینوژن ـ۱** می‌توانند قویاً خطر بروز اتفاقات مهم آترواسکلروتیک را پیش‌بینی کنند.

نکته : افزایش ریسک IHD در اثر مصرف مهارکننده‌های Cox-2 به علت **سرکوب پروستاسایکلین مشتق شده از اندوتلیوم، بدون مهار ترومبوکسان A_2 مشتق شده از پلاکت‌ها می‌باشد (ایجاد یک حالت پروتوروموبوتیک).**

۵ ـ **سایر عوامل:** عوامل دیگری که ایجاد خطر کمتر یا غیرقابل اندازه‌گیری می‌کنند، عبارتند از: ۱ـ فعالیت بدنی کم، ۲ـ **شخصیت نوع A (افراد پراسترس و رقابت‌کننده)؛ ۳ ـ چاقی.**

مثال: **کدام یک از موارد زیر ریسک فاکتور مهمتری برای ایجاد تصلب شرائین در انسان محسوب می‌شود؟** (پرانترنی ـ اسفند ۷۷)

الف) فعالیت بدنی ناکافی　　ب) چاقی

ج) هیپراوریسمی　　د) هیپرلیپیدمی

پاسخ: د

توضیح: چهار ریسک فاکتور عمده آترواسکلروز عبارتند از: **هیپرلیپیدمی اکتسابی، فشارخون، سیگار و دیابت.**

مثال: کدام یک از موارد زیر ضمن شباهت ساختاری با پلاسمینوژن، به‌عنوان یک عامل در ایجاد آترواسکلروز مطرح می‌باشد؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۱)

الف) LDL　　ب) Lipoprotein LP(a)

ج) کلسترول　　د) HDL

پاسخ: ب

مثال: کدام یک از Acute phase proteinهای زیر امروزه به عنوان مارکر افزایش خطر (ریسک) MI یا CVA در بیماران Atherosclerotic vascular disease مورد استفاده قرار می‌گیرد؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۸)

الف) SAA (سرم آمیلوئید A)　　ب) CRP

ج) ESR　　د) Fibrinogen

پاسخ: ب

پاتوژنز

دانشمندان فرضیهٔ پاسخ به آسیب (Response to injury) را به عنوان علت ایجاد آترواسکلروز ارائه نموده‌اند. در این مدل، آترواسکلروز به عنوان یک پاسخ التهابی مزمن دیوارهٔ شریان به آسیب اندوتلیوم در نظر گرفته می‌شود. این فرضیه براساس موارد زیر طرح گردیده است:

۱ ـ آسیب مزمن آندوتلیوم: موجب افزایش تراوایی[1]، چسبندگی لکوسیت و ترومبوز می‌شود.

۲ ـ تجمع لیپوپروتئین‌ها در دیواره عروق، به طور عمده LDL و انواع اکسیدشدهٔ آن

۳ ـ چسبیدن مونوسیت‌های خون به آندوتلیوم و سپس مهاجرت آنها به انتیما و تبدیل آنها به ماکروفاژ و سلول‌های کف‌آلود (Foam cells)

1- Permeability

۴ ـ چسبیدن پلاکت‌ها

۵ ـ آزادشدن فاکتورها از پلاکت‌های فعال، ماکروفاژها و سلول‌های دیوارهٔ عروقی که موجب فراخوانده شدن SMCها از مدیا یا پیش‌سازهای در گردش خون می‌شود.

۶ ـ پرولیفراسیون SMCها و تولید ECM.

۷ ـ تجمع لیپیدها هم در داخل سلول‌ها (ماکروفاژها و SMCها) و هم در خارج سلول‌ها.

توجه : تجمع ماکروفاژهای دارای چربی درون انتیما باعث ایجاد رگه‌های چربی (Fatty Streaks) می‌شود. با پیشرفت ضایعه، یک آتروم Fibrofatty ایجاد می‌شود که تشکیل شده است از: SMC تکثیر یافته، سلول‌های کف آلود، چربی خارج سلولی و ECM.

▣ نقش آسیب به آندوتلیوم: آسیب آندوتلیومی مکرر یا مزمن اساس پاتوژنز آترواسکلروز می‌باشد. سیتوکین‌های التهابی (مانند فاکتور نکروز تومور یا TNF) موجب تحریک بیان ژن مسبب آترواسکلروز می‌شود. التهاب نیز از عوامل پیشبرندهٔ مهم است.

▣ نقش اختلالات همودینامیک: تمایل پلاک‌ها به ایجاد شدن در مناطقی که الگوهای نامنظم جریان خون وجود دارد (مانند دهانهٔ عروق، نقاط انشعاب و دیوارهٔ خلفی آئورت شکمی)، حاکی از تأثیرات همودینامیک بر تشکیل پلاک می‌باشد.

▣ نقش چربی‌ها: چند نمونه از نقایص شایع لیپوپروتئین‌ها عبارتند از:

۱ ـ افزایش سطح کلسترول LDL

۲ ـ کاهش کلسترول HDL

۳ ـ افزایش سطح LP(a) غیرطبیعی

نکته : لیپیدهای اصلی در آتروم‌ها، کلسترول‌های مشتق شده از پلاسما و استرهای کلسترول هستند.

▣ نقش التهاب: سلول‌ها و مدیاتورهای التهابی در آغاز، پیشرفت و ایجاد عوارض در آترواسکلروز دخیل هستند. سلول‌ها و مارکرهای التهابی مؤثر عبارتند از:

۱ ـ VCAM-1[1]: این مولکول به مونوسیت‌ها و T-cellها متصل می‌شود.

۲ ـ مونوسیت‌ها به ماکروفاژها تبدیل می‌گردند و LDL اکسید شده را احاطه می‌کنند.

۳ ـ TNF تولید شده موجب چسبندگی لکوسیت‌ها می‌شود.

۴ ـ تولید کموکین‌ها موجب تجمع سلول‌های التهابی منونوکلئر می‌شود.

۵ ـ تولید رادیکال آزاد اکسیژن که اکسیداسیون LDL را تشدید می‌کند.

۶ ـ T-cellهای تجمع یافته در انتیما با ماکروفاژها واکنش نشان می‌دهند و یک حالت التهابی ایمنی مزمن ایجاد می‌کنند.

۷ ـ التهاب مزمن موجب پرولیفراسیون SMC و ساخت ECM می‌شود.

▣ نقش عفونت: اگرچه شواهدی وجود دارند که عفونت‌ها می‌توانند باعث ایجاد پروسه‌های التهابی موضعی شوند ولی این فرضیه هنوز اثبات نشده است. هرپس ویروس، سیتومگالوویروس و کلامیدیا پنومونیه، (مهمتر از بقیه) در پلاک‌های آترواسکلروتیک یافت شده‌اند، در حالی که در شریان‌های طبیعی وجود ندارد.

نکته‌ای بسیار مهم : در افراد مبتلا به آترواسکلروز شدیدتر، آنتی‌بادی ضدکلامیدیا پنومونیه افزایش یافته‌اند.

نکته : از بین عوامل عفونی، کلامیدیا پنومونیه از همه مهمتر است.

▣ نقش SMC: پرولیفراسیون SMCها و ماتریکس خارج سلولی که SMCها در انتیما تولید می‌کنند، سبب تبدیل رگه‌های چربی به آتروم چربی فیبری بالغ شده و با رشد پیشروندهٔ ضایعات آترواسکلروتیک همراه است.

مورفولوژی

▣ رگه‌های چربی (Fatty streaks): رگه‌های چربی از سلول‌های کف‌آلود مملو از لیپید تشکیل شده‌اند. رگه‌های چربی در آئورت برخی کودکان زیر یک سال و تمامی کودکان بالای ۱۰ سال دیده شده‌اند. رگه‌های چربی کرونری در بالغین، در مناطق آناتومیکی که بعدها در آنجا پلاک‌ها ایجاد می‌شوند، تشکیل می‌گردند.



شکل ۲-۱. آترواسکلروز شدید در آئورت

▣ پلاک آترواسکلروتیک: فرآیند اصلی در آترواسکلروز، ضخیم‌شدن انتیما و تجمع لیپید می‌باشد که موجب ایجاد آتروم می‌شود. پلاک‌های آتروماتو که پلاک‌های فیبرو یا فیبرو چربی نیز نامیده می‌شود، به صورت سفید یا زرد متمایل به سفید است که در مجرای شریان گیر می‌کنند. اندازه آنها از ۰/۳ تا ۱/۵ سانتی‌متر متغیر است.

۱ ـ ضایعات آتروسکلروتیک معمولاً حالت تکه‌ای (Patchy) دارند و معمولاً تنها بخشی از دیوارهٔ شریانی را گرفتار می‌کنند (ضایعات خارج از مرکز Eccentric).

۲ ـ با وجود آنکه کل دیوارهٔ عروق به صورت یکسان در معرض فاکتورهایی مانند توکسین‌های ناشی از سیگار کشیدن، LDL افزایش یافته و هیپرلیپیدمی قرار دارند. ضایعات آترواسکلروتیک موضعی هستند که این حالت ناشی از تغییرات همودینامیک عروقی است.

۳ ـ اختلالات جریان موضعی (مانند توربولانس در محل شاخه شدن)، موجب می‌شود که قسمت‌های خاصی از دیوارهٔ عروقی بیشتر مستعد تشکیل پلاک باشند.

۴ ـ با وجودی که ضایعات آترواسکلروتیک در ابتدا انتشار موضعی و محدود دارند، به مرور زمان بر تعداد آنها افزوده شده و منتشرتر می‌شوند (شکل ۲-۱).

نکته : آترواسکلروز آئورت شکمی، شیوع بسیار بیشتری از آئورت توراسیک دارد.

نکته : غالباً شریان‌های اندام فوقانی و شریان‌های مزانتریک و کلیوی (بجز در منشأ) گرفتار نمی‌شوند.

نکته : شدت درگیری در یک شریان نمی‌تواند شدت بیماری را در شریان دیگر نشان دهد. علاوه بر این، ضایعات اسکلروتیک در هر یک از عروق درگیر می‌توانند در مراحل مختلفی باشند.

نکته : پلاک‌های آترواسکلروتیک دارای سه جزء اصلی هستند، که عبارتند از:

۱ ـ سلول‌ها، شامل SMCها، ماکروفاژها و Tcellها

۲ ـ ماتریکس خارج سلولی شامل کلاژن، فیبرهای الاستیک و پروتئوگلیکان‌ها

۳ ـ لیپیدهای داخل سلولی و خارج سلولی

1- Vascular cell adhesion molecule-1

سلول‌های کف‌آلود (Foam cells)، سلول‌های بزرگ و پر از چربی می‌باشند که از ماکروفاژهای بافتی ایجاد می‌شوند؛ SMCها نیز می‌توانند لیپید را جذب کرده و تبدیل به سلول کف‌آلود شوند.

نکته: آتروم‌ها حاوی میزان بالایی لیپید هستند در حالی که پلاک‌های فیبرو، عمدتاً حاوی SMCها و بافت فیبرو می‌باشند.

▫ عوارض: ضایعات آترواسکلروتیک پیشرفته به تغییرات پاتولوژیکی مستعد می‌باشند که اهمیت بالینی دارند؛ این تغییرات عبارتند از:

۱ ـ پارگی، زخم یا اروزیون سطح لومینال (مجرایی) پلاک‌های آترومی

۲ ـ خونریزی به داخل پلاک

۳ ـ آمبولی شریانی: پارگی پلاک می‌تواند موجب تخلیهٔ دبری‌ها به جریان خون و ایجاد میکروآمبولی شود.

۴ ـ ایجاد آنوریسم

▫ تاریخچه طبیعی آترواسکلروز: آترواسکلروز در ابتدا شریان‌های الاستیک (برای مثال: آئورت، کاروتید و شریان‌های ایلیاک) و شریان‌های عضلانی با اندازه بزرگ تا متوسط (مثل شریان‌های پوپلیته‌آل و کرونری) را درگیر می‌کند. آترواسکلروز ضایعه‌ای با رشد آهسته می‌باشد که برای بارز شدن به چند دهه زمان نیاز دارد. اگرچه، تغییرات سریع پلاک (پارگی، ترومبوز یا تشکیل هماتوم)، می‌تواند سریعاً موجب بروز علایم بالینی شود.

بیماری آترواسکلروتیک علامت‌دار اغلب شریان‌های خونرسان قلب، مغز، کلیه‌ها و اندام‌های تحتانی را درگیر می‌کند. انفارکتوس میوکارد (حمله قلبی)، انفارکتوس مغزی (Stroke)، آنوریسم‌های آئورت و بیماری عروق محیطی (گانگرن اندام تحتانی)، از نتایج عمده ATH می‌باشند. همچنین آترواسکلروز در ایجاد عواقب ناشی از کاهش پرفوزیون شریانی حاد یا مزمن مثل انسداد مزانتریک، مرگ ناگهانی قلبی و IHD مزمن و آنسفالوپاتی ایسکمیک دخالت دارند.

▫ پیشگیری از بیماری آترواسکلروتیک عروقی: شیوه‌های پیشگیری جهت کاهش عوارض و اثرات ATH عبارتند از:

الف) پیشگیری اولیه: با هدف به تأخیر انداختن تشکیل آتروم یا بازگشت ضایعات تثبیت شده در افرادی که هرگز دچار عوارض بیماری قلبی کرونری آترواسکلروتیک نشده‌اند. توصیه‌های زیر جهت پیشگیری اولیه می‌باشد: ۱ـ قطع سیگار، ۲ـ کنترل هیپرتانسیون، ۳ـ کاهش وزن، ۴ـ ورزش و ۵ ـ کاهش سطح کلسترول توتال خون و LDL و افزایش سطح HDL.

نکته: مصرف استاتین‌ها موجب تعدیل التهاب دیوارهٔ عروق می‌شود. کاهش ریسک فاکتورها باید از دوران کودکی شروع شود.

ب) پیشگیری ثانویه، با هدف پیشگیری از عود مجدد انفارکتوس میوکارد یا سکته مغزی در بیماران علامت‌دار. پیشگیری ثانویه عبارت است از: ۱ ـ مصرف درست آسپرین (عامل مهار پلاکت)، استاتین‌ها و بتابلوکرها (برای کاهش Demand قلب)؛ ۲ ـ جراحی (مانند جراحی بای‌پس عروق کرونر و اندآرترکتومی کاروتید). اقدامات ذکر شده در کاهش حوادث قلبی یا مغزی عود کننده مؤثر بوده‌اند.

یادآوری مطالب مهم در آترواسکلروز

۱ ـ آترواسکلروز ضایعه‌ای است که در انتیما آغاز می‌شود و یک کلاهک فیبروزه و هستهٔ آتروماتو دارد که تشکیل شده از: SMC، ECM، **سلول‌های التهابی، لیپیدها و دبری‌های نکروتیک.**

۲ ـ آتروژنز در اثر تعامل میان التهاب و آسیب به سلول‌های دیوارهٔ عروق ایجاد می‌شود.

۳ ـ پلاک‌های آترواسکلروتیک رشد کندی در طول چند دهه دارند ولی علائم حاد ممکن است در موارد زیر ایجاد شوند: پارگی، ترومبوز، خونریزی یا آمبولیزاسیون.

بیماری عروقی ناشی از هیپرتانسیون

فشار خون موضعی و سیستمیک باید دقیقاً کنترل شود. فشار خون پایین موجب خونرسانی ناکافی به ارگان و در نتیجه اختلال عملکرد یا مرگ آن می‌شود. برعکس، فشار خون بالا که موجب خونرسانی به بافت بیش از نیاز متابولیک آن می‌شود، هیچ سود اضافی برای بافت ندارد و در نهایت به عروق خونی و End organ آسیب می‌زند.

۱ ـ عامل ایجاد کنندهٔ هیپرتانسیون در بسیاری از مردم ناشناخته باقی مانده است، در نتیجه این اختلال، هیپرتانسیون اسانسیل[1] نامیده می‌شود.

۲ ـ یک فشار دیاستولی پایدار بالای ۹۰mmHg یا یک فشار سیستولی پایدار بیش از ۱۴۰mmHg در مجموع به‌عنوان هیپرتانسیون قلمداد می‌شود.

۳ ـ اهمیت فشار خون سیستولیک در تعیین ریسک قلبی ـ عروقی، بیشتر از فشار خون دیاستولیک می‌باشد.

▫ اپیدمیولوژی: ۲۵٪ از افراد جامعه مبتلا به هیپرتانسیون می‌باشند. شیوع هیپرتانسیون با افزایش سن بیشتر می‌شود. افراد سیاه‌پوست بیشتر از افراد سفید به هیپرتانسیون دچار می‌شوند.

▫ تنظیم فشار خون: سطح فشارخون توسط عوامل مختلف ژنتیک و محیطی مشخص می‌شود؛ سطح فشارخون به دو عامل بستگی دارد که عبارتند از: ۱ـ برون‌ده قلبی ۲ـ مقاومت محیطی. برون‌ده قلبی به حجم خون بستگی دارد و حجم خون نیز به میزان سدیم بدن وابسته است.

مقاومت عروق محیطی، در سطح آرتریول‌ها تنظیم می‌شود و عوامل عصبی و هورمونی بر آن تأثیر دارند. کلیه‌ها (به صورت اولیه) و غده آدرنال (به صورت ثانویه) دارای نقش اصلی در تنظیم فشار خون می‌باشند.

▫ پاتوژنز هیپرتانسیون: عوامل ایجاد کنندهٔ هیپرتانسیون عبارتند از:

۱ ـ ۹۵-۹۰٪ از موارد هیپرتانسیون از نوع ایدیوپاتیک (هیپرتانسیون اسانسیل) می‌باشد که با عمر طولانی منافات ندارد مگر اینکه عوارضی مانند **انفارکتوس میوکارد یا انفارکتوس مغزی** رخ دهند.

۲ ـ بیشتر موارد باقیماندهٔ هیپرتانسیون خوش‌خیم در اثر بیماری کلیوی یا با شیوع کمتر، **باریک شدن شریان کلیوی در اثر پلاک آترومی** رخ می‌دهند **(هیپرتانسیون رنوواسکولر).**

۳ ـ به صورت ناشایع، اختلالات غدد آدرنال می‌توانند موجب هیپرتانسیون شوند که عبارتند از: **آلدوسترونیسم اولیه، سندرم کوشینگ و فئوکروموسیتوم.**

هیپرتانسیون بدخیم[2]: در ۵٪ از موارد هیپرتانسیون یک **افزایش سریع در فشار خون** مشاهده می‌شود که در صورت عدم درمان، در عرض یک تا دو سال به مرگ می‌انجامد. این حالت **هیپرتانسیون تسریع یافته یا بدخیم** نامیده می‌شود. مشخصات آن عبارتند از: ۱ ـ هیپرتانسیون شدید (فشار دیاستولیک بیشتر از ۱۲۰mm/Hg)؛ ۲ ـ نارسایی کلیوی؛ ۳ ـ اگزودا و خونریزی شبکیه با / یا بدون ادم پاپی.

▫ هیپرتانسیون اسانسیل: تغییرات هموستاز کلیوی سدیم و / یا تون یا ساختار دیوارهٔ عروق زمینه را برای ایجاد **هیپرتانسیون اسانسیل** فراهم می‌کنند. عوامل ایجاد کننده عبارتند از:

۱ ـ **کاهش دفع کلیوی سدیم** در حضور فشار شریانی طبیعی ممکن است، آغازگر هیپرتانسیون اساسی (ایدیوپاتیک) باشد.

۲ ـ انقباض فانکشنال عروق یا تغییر ساختار دیواره که منجر به افزایش مقاومت می‌شود.

۳ ـ **عوامل ژنتیکی**: ژن‌های سازنده اجزاء سیستم رنین ـ آنژیوتانسین و به ویژه لوکوس رسپتور نوع I آنژیوتانسین II در ایجاد فشارخون نقش دارند.

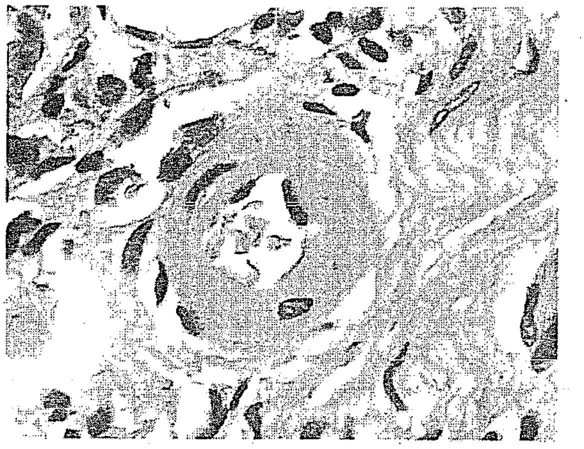
۴ ـ عوامل محیطی می‌توانند بروز صفات ژنتیکی را تغییر دهند. **استرس، چاقی، مصرف سیگار، عدم تحرک و مصرف بیش از حد نمک** به عنوان عوامل اگزوژن در هیپرتانسیون می‌باشند.

پاتولوژی عروق در هیپرتانسیون

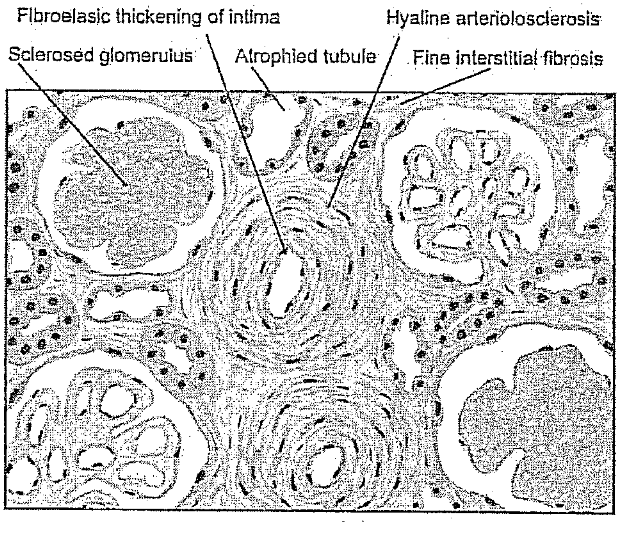
▫ آرتریولواسکلروز هیالن: این وضعیت غالباً در بیماران مسن چه با فشارخون طبیعی و چه با فشار خون افزایش یافته مشاهده می‌گردد؛ لیکن آن را به صورت گسترده‌تر و شدیدتر در مبتلایان به هیپرتانسیون ملاحظه می‌نماییم.

1- Essential Hypertension

2- Accelerated or Malignant Hypertension



شکل ۳-۱. آرتریولواسکلروز هیالین در فشارخون



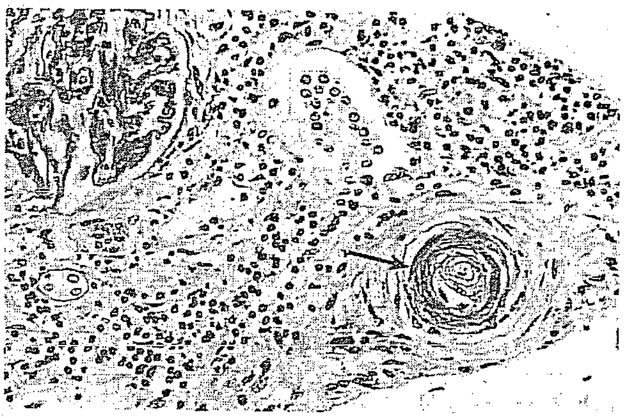
شکل ۴-۱. نفرواسکلروز خوش‌خیم

این اختلال به صورت شایع در بیماران مبتلا به **دیابت** نیز وجود دارد، که به عنوان قسمتی از **میکروآنژیوپاتی** در آنها می‌باشد. ضایعه پاتولوژیک آرتریولواسکلروز هیالن به صورت یک **ضایعه عروقی** شامل **ضخیم‌شدگی هموژن، صورتی و هیالن دیواره آرتریول‌هاست** که جزییات ساختاری زیرین، از بین رفته و **باریک‌شدگی مجرای داخلی** مشاهده می‌شود.

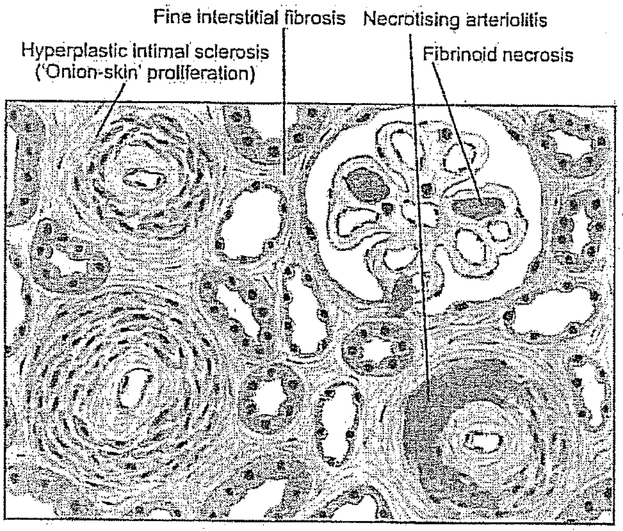
این ضایعه حاکی از نشت اجزای پلاسما از میان اندوتلیوم عروقی و تولید بیش از اندازهٔ ECM توسط SMCها، ثانویه به استرس همودینامیک مزمن ناشی از هیپرتانسیون می‌باشد. **آرتریولواسکلروز هیالن** یک علامت مورفولوژیک اصلی برای **نفرواسکلروز خوش‌خیم** است که در آن باریک‌شدگی آرتریول‌ها به کم‌خونی منتشر کلیه از دست‌دادن نفرون‌ها و کوچک‌شدن متقارن **کلیه‌ها** منجر می‌شود (شکل ۳-۱ و ۴-۱).

یادآوری: همانگونه که ملاحظه فرمودید **آرتریولواسکلروز هیالن** فقط در افزایش فشارخون دیده نمی‌شود و در وضعیت‌های گوناگون بالینی نیز وجود دارد.

■ **آرتریواسکلروز هیپرپلاستیک:** این وضعیت در موارد حادتر یا شدیدتر افزایش فشارخون مشاهده می‌گردد و مشخص‌کننده **افزایش فشارخون بدخیم** (فشار دیاستولی بالاتر از ۱۲۰mmHg) است، ولیکن محدود به آن نمی‌باشد. در این بیماری ضخیم‌شدگی **لایه‌لایه** (Laminated)، **هم‌مرکز** (Concentric) و **پوست پیازی** (Onion-Skin) دیواره شریانچه‌ها همراه با تنگی پیشرونده مجرای داخلی مشخص می‌شود (شکل ۵-۱ و ۶-۱).



شکل ۵-۱. آرتریواسکلروز هیپرپلاستیک. به نمای پوست پیازی که با پیکان نشان داده شده است توجه کنید.



شکل ۶-۱. نفرواسکلروز بدخیم

نکته: در جریان آرتریولواسکلروز هیپرپلاستیک، هیپرتروفی و هیپرپلازی سلول‌های عضلانی صاف عروق (**SMCها**) و نیز افزایش ضخامت غشاء پایه رخ می‌دهد که به طور شایع با **رسوب فیبرینوئید و نکروز جدار عروق** همراه می‌باشند؛ به این حالت **آرتریولیت نکروزان** گفته می‌شود که بیشتر در کلیه‌ها بارز می‌باشد.

مثال: **کدام یک از جملات زیر در مورد بیماری افزایش فشارخون، صحیح نیست؟** **(دستیاری ـ اسفند ۸۰)**

الف) آرتریواسکلروز هیالن که فقط در افزایش فشارخون دیده می‌شود موجب باریک‌شدن مجرای داخلی رگ می‌گردد.

ب) آرتریواسکلروز هیپرپلاستیک اکثراً در موارد شدیدتر فشارخون دیده می‌شود.

ج) تعدادی از منقبض‌کننده‌های عروقی مانند آنژیوتانسین II موجب هیپرتروفی و هیپرپلازی عضله صاف می‌شوند.

د) عوامل ژنتیکی و محیطی که بر برون‌ده قلبی و مقاومت محیطی یا هر دو اثر می‌گذارند منجر به افزایش فشارخون می‌شوند.

پاسخ: الف

آنوریسم‌ها

▣ آنوریسم: اتساع غیرطبیعی و لوکالیزه، عروق خونی و قلب را آنوریسم می‌گویند.

▣ آنوریسم حقیقی: زمانی که یک آنوریسم به وسیله اجزاء دیواره شریان یا دیواره ضعیف قلب محدود می‌شود، آنوریسم حقیقی نامیده می‌شود. آنوریسم‌های **آترواسکلروتیک، سیفیلیسی و مادرزادی و آنوریسم‌های بطنی** (که ممکن است به‌علت انفارکتوس ترانس موزال میوکارد ایجاد شوند)، نیز از این نوع می‌باشند.

▣ آنوریسم کاذب: **آنوریسم کاذب (پسودوآنوریسم)**، یک شکاف در دیواره عروقی می‌باشد که سبب بروز هماتوم خارج عروقی شده که آزادانه با فضای داخل رگ مرتبط می‌باشد **(هماتوم ضربان‌دار). مثال‌های این حالت عبارتند از: ۱ ـ پارگی بطنی بعد از انفارکتوس میوکارد که توسط پریکارد محدود شده است؛ ۲ ـ نشت در محل اتصال پیوند عروقی با شریان طبیعی.**

▣ دیسکسیون‌ها: دیسکسیون شریانی هنگامی ایجاد می‌شود که خون وارد دیوارهٔ شریان شده و به صورت هماتوم، لایه‌های آن را از هم جدا می‌کند. دیکسیون‌ها اغلب ولی نه همیشه آنوریسمال هستند. آنوریسم‌های واقعی و کاذب و دیسکسیون‌ها می‌توانند پاره شوند و منجر به عواقب وخیمی شوند.

می‌توان، آنوریسم‌ها را براساس **شکل ظاهری و اندازه** طبقه‌بندی نمود. **آنوریسم‌های کیسه‌ای** (Saccular) کروی و بین ۵ تا ۲۰ سانتی‌متر هستند و اغلب حاوی ترومبوز هستند و تنها قسمتی از رگ را درگیر می‌کنند. **آنوریسم‌های دوکی‌شکل** (Fusiform) اتساع حلقوی یک تکهٔ طولانی از رگ هستند. آنها از نظر قطر (کمتر یا مساوی ۲۰ سانتی‌متر) و طول متفاوت بوده و می‌توانند قسمت‌های وسیعی از **قوس آئورت، آئورت شکمی یا شریان‌های ایلیاک** را گرفتار کنند.

▣ اتیولوژی: دو علت اصلی آنوریسم آئورت عبارتند از **آترواسکلروز و دژنراسیون کیستیک مدیا**. سایر علل آنوریسم عبارتند از: **تروما، نقایص مادرزادی** (آنوریسم berry)، **عفونت‌ها** (آنوریسم مایکوتیک)، **سیفیلیس و بیماری‌های سیستمیک** مثل واسکولیت‌ها.

نکته : **عفونت یک شریان اصلی که سبب تضعیف دیواره آن می‌شود آنوریسم مایکوتیک گفته می‌شود.**

آنوریسم‌های آئورت شکمی (AAA)

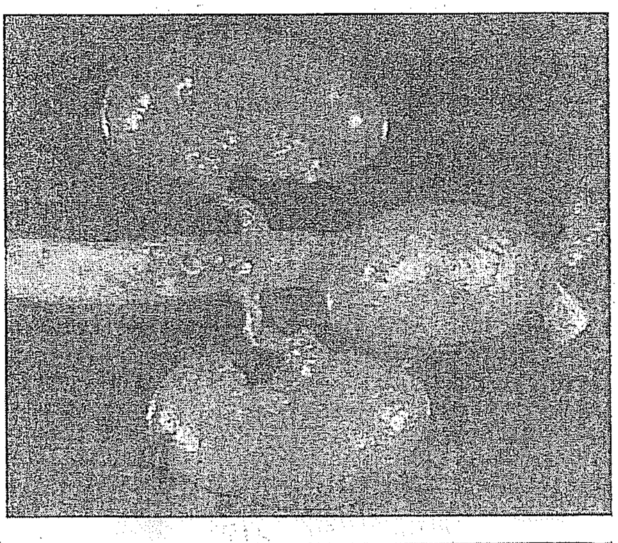
آترواسکلروز شایع‌ترین علت آنوریسم‌های آئورت است. پلاک‌های انتیمال آترواسکلروتیک موجب نازک شدن و تضعیف مدیا می‌شوند. آنوریسم‌های آترواسکلروتیک غالباً در **آئورت شکمی (AAA)** ایجاد می‌گردند اما ممکن است **شریان‌های ایلیاک مشترک، قوس و قسمت‌های نزولی آئورت سینه‌ای** را نیز درگیر سازند.

▣ پاتوژنز: آنوریسم آئورت شکمی (AAA) به ندرت قبل از ۵۰ سالگی پیشرفت می‌کند و در **مردان** شایع‌تر است. **آترواسکلروز** اتیولوژی اصلی AAA است. مشخص شده است که AAA، **فامیلیال** بوده و این استعداد خانوادگی ژنتیکی به ATH (آترواسکلروز) یا هیپرتانسیون ربطی ندارد. مکانیسم‌های پاتوژنز عبارتند از:

۱ ـ در بعضی موارد، **نقایص مادرزادی در اجزای ساختمان آئورت** می‌تواند موجب آنوریسم شود (اختلال در تولید فیبرین در سندرم مارفان).

۲ ـ در بسیاری از موارد، AAA در اثر اختلال در تعادل میان سنتز و تجزیه کلاژن ایجاد می‌شود. **متالوپروتینازهای ماتریکس (MMPs)** در ایجاد AAA نقش مهمی دارند. میزان MMPs در دیوارهٔ آنوریسم آئورت در مقایسه با دیواره عروق طبیعی، **افزایش** یافته است. این آنزیم‌ها توانایی **تجزیهٔ تمام اجزای ECM** در دیوارهٔ شریانی **(کلاژن‌ها، الاستین، پروتئوگلیکان‌ها، لامینین و فیبرونکتین)** را دارا می‌باشند. در نتیجه، **کاهش سطح مهارکنندهٔ بافتی متالوپروتیناز (TIMP)** نیز می‌تواند به تجزیهٔ کلی ECM کمک کند.

نکته : سیتوکین‌های TH_2 (اینترلوکین ۴ و ۱۰) موجب افزایش تولید MMPهای الاستولیتیک توسط ماکروفاژها می‌شود.



شکل ۷-۱. آنوریسم آئورت شکمی. همانگونه که ملاحظه می‌کنید محل این آنوریسم زیر شریان کلیوی و بالای محل دو شاخه شدن آئورت می‌باشد.

▣ مورفولوژی: آنوریسم‌های آئورت شکمی (AAA) که **ساکولار یا دوکی** شکل می‌باشند، معمولاً **زیر شریان‌های کلیوی و بالای دو شاخه‌شدن آئورت** قرار دارند. بیشترین قطر آنها ۱۵cm و طول آنها تا ۲۵cm می‌رسد. در محل درگیری غالباً **آترواسکلروز شدید عارضه‌دار** وجود دارد که **لایه مدیا زیرین خود را** تخریب می‌کنند (شکل ۷-۱).

آنوریسم‌ها اغلب حاوی **ترومبوز جداری لایه لایه و نرم و سازمان نیافته**[1] می‌باشند که می‌تواند یک بخش یا تمام سگمان متسع را پر کند. گاهی آنوریسم با ایجاد فشار مستقیم یا باریک کردن و انسداد ورودی آئورت توسط ترومبوز جداری، می‌تواند بر **شریان‌های کلیوی یا مزانتریک فوقانی و تحتانی** تأثیر بگذارد.

دو نوع از آنوریسم‌های آئورت شکمی (AAA) باید بیشتر مورد توجه قرار گیرند: **۱ ـ AAAهای مایکوتیک؛** ضایعات آترواسکلروتیکی می‌باشند که توسط ارگانیسم‌های در جریان خون که در دیواره عروق قرار می‌گیرند (خصوصاً باکتری‌های ناشی از **گاستروآنتریت سالمونلایی**)، عفونی شده‌اند. **۲ ـ AAA التهابی**، توسط **فیبروز متراکم اطراف آئورت** مشخص می‌گردد که شامل واکنش‌های التهابی **لنفوپلاسماسیتیک با ماکروفاژهای فراوان و اغلب سلول‌های giant**، می‌باشد.

▣ سیر بالینی: نتایج بالینی AAAها عبارتند از:

۱ ـ پاره‌شدن به درون حفره پریتوئن یا بافت‌های رتروپریتوئن؛ همراه با خونریزی کشنده بسیار حجیم.

۲ ـ انسداد عروق؛ خصوصاً ایلیاک، کلیوی، مزانتریک یا شاخه‌های ورتبرا (مهره‌ای) که نخاع را مشروب می‌کنند.

۳ ـ آمبولی ناشی از ترومبوزهای جداری یا آتروم.

۴ ـ فشار بر ساختمان‌های مجاور؛ مثل فشردگی حالب یا خوردگی مهره‌ها.

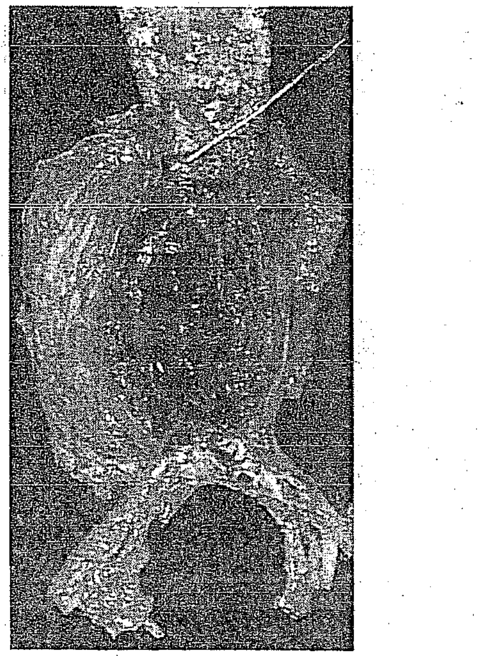
۵ ـ حضور یک توده شکمی (اغلب نبض‌دار) که مشابه تومور است.

▣ **ریسک پارگی آنوریسم:** خطر پارگی به **اندازهٔ آنوریسم** بستگی دارد. خطر پارگی AAA در سال عبارت است از: ۱ ـ AAA با قطر ۴cm یا کمتر به میزان صفر تا یک درصد؛ ۲ ـ ۱۱٪ در AAA به قطر ۵-۶cm؛ ۳ ـ ۲۵٪ در AAA با قطر بزرگتر از ۶cm **(شکل ۸-۱)**.

۱ ـ آنوریسم‌هایی که قطر ۵cm یا بیشتر داشته باشند، به صورت تهاجمی درمان می‌شوند **(معمولاً با بای‌پس جراحی به کمک گرافت مصنوعی)**، جراحی به موقع حیاتی است.

۲ ـ مرگ و میر بعد از جراحی، در آنوریسم‌های پاره نشده ۵٪ ولیکن در جراحی‌های اورژانس بعد از پارگی، **بیش از ۵۰٪** است.

1- Bland, laminated, poorly organized mural thrombus



شکل ۸-۱. آنوریسم آئورت پاره شده

۳ ـ از آنجایی که آترواسکلروز یک اختلال سیستمیک است، در بیمار مبتلا به AAA خطر وجود آترواسکلروز در سایر عروق وجود دارد.

۴ ـ بیماران مبتلا به AAA در معرض خطر بالایی جهت **IHD و سکته مغزی** قرار دارند.

آنوریسم سیفلیسی

مرحلهٔ سوم سیفلیس، تمایل ویژه‌ای به درگیری **دستگاه‌های قلبی عروقی و عصبی** دارد. **اندآرتریت انسدادی** (Obliterative Endarteritis) از مشخصات مرحلهٔ سوم سیفلیس (Lues) است و می‌تواند هر یک از **عروق کوچک بدن** را مبتلا کند. اما خصوصاً زمانی تخریب‌کننده است که **رگ‌های تغذیه‌کنندهٔ رگ (Vasa Vasorum)** آئورت درگیر شوند که منجر به **آسیب ایسکمیک مدیا** شده و متعاقب آن **گشادی آنوریسمی حلقهٔ دریچهٔ آئورت** بوجود می‌آید.

▣ **مورفولوژی:** ترپونما پالیدوم تمایل به درگیری عروق کوچک Vasa Vasorum در ادوانتیس آئورت دارد که باعث ایجاد **اندآرتریت انسدادی** می‌شود. مواردی که در عروق درگیر مشاهده می‌شوند، عبارتند از: ۱ـ تنگی مجرای عروق و انسداد؛ ۲ـ اسکار دیوارهٔ عروق؛ ۳ـ یک حلقهٔ متراکم از لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها که می‌تواند به مدیا گسترش یابد (آئورتیت سیفلیسی).

نکته: با تخریب لایهٔ مدیا، آئورت قسمت الاستیک خود را از دست داده و تمایل به اتساع پیدا می‌کند و در نتیجه **آنوریسم** بوجود می‌آید.

نکته: انقباض اسکارهای فیبروزه موجب چین‌خوردگی قطعات بینابینی انتیمای آئورت می‌شود و **نمای پوست درختی** (Tree bark) ایجاد می‌نمایند.

نکته: در آئورتیت سیفلیسی، چروکیدگی طولی یا «**پوست درختی**» در سطح انتیما بوجود می‌آید.

نکته: درگیری آئورت توسط سیفلیس موجب مستعد شدن زمینه برای ایجاد آترواسکلروز در ریشهٔ آئورت می‌شود که ورودی‌های عروق کرونر را بپوشاند و مسدود کند.

نکته: آئورتیت سیفلیسی نیز ممکن است با تضعیف ریشه آئورت سبب **اتساع حلقه دریچه آئورت** و نهایتاً نارسایی دریچه‌ای شود. به دنبال **نارسایی آئورت**، دیواره بطن چپ هیپرتروفیه شده که منجر به ایجاد **قلب گاوی** (Cor bovinum) می‌شود.

▣ **عوارض: آنوریسم آئورت توراسیک** می‌تواند موجب عوارض زیر شود:

۱ ـ دست‌اندازی به مدیاستن

۲ ـ اختلالات تنفسی به‌دلیل تهاجم به ریه و راه هوایی

۳ ـ اختلالات بلع به‌علت فشار بر روی مری

۴ ـ سرفه مداوم ناشی از تحریک یا فشار بر روی عصب راجعه حنجره

۵ ـ درد به دلیل خوردگی استخوان (دنده‌ها و مهره‌ها)

۶ ـ **بیماری قلبی:** به علت نارسایی دریچه‌ای یا باریک‌شدن دهانه کرونر.

۷ ـ پارگی آئورت

نکته: اغلب مبتلایان به آنوریسم سیفلیسی به علت **نارسایی قلبی** ناشی از **نارسایی دریچهٔ آئورت** فوت می‌کنند.

دیسکسیون آئورت

دیسکسیون آئورت یک بیماری هولناک است که با ورود خون به درون صفحات مدیا و تشکیل کانالی پر از خون در دیوارهٔ آئورت مشخص می‌گردد. دیسکسیون آئورت اغلب از طریق ادوانتیس به خارج پاره شده و سبب **خونریزی شدیدی** یا تامپوناد قلبی (خونریزی به داخل پریکارد) می‌شود. برخلاف آنوریسم‌های آترواسکلروتیک و سیفلیسی، دیسکسیون آئورت ممکن است با اتساع آئورت همراه باشد یا نباشد.

▣ **اپیدمیولوژی:** دیسکسیون آئورت بیشتر در دو گروه از بیماران رخ می‌دهد که عبارتند از:

۱ ـ مردان ۶۰-۴۰ ساله که هیپرتانسیون دارند و بیش از ۹۰٪ موارد را تشکیل می‌دهند.

۲ ـ بیماران جوان‌تر و مبتلا به اختلالات بافت همبند که گرفتاری آئورت دارند نظیر سندرم مارفان.

۳ ـ دیسکسیون ممکن است **ایاتروژنیک** باشد (کانول‌گذاری شریانی) و به ندرت ممکن است حین **بارداری** یا بعد از آن اتفاق افتد ولی علت آن ناشناخته است.

نکته: دیسکسیون در آترواسکلروز شدید، **غیرمعمول** است. علت این است که **فیبروز مدیا**، گسترش دیسکسیون را متوقف می‌کند.

▣ **مورفولوژی:** دیسکسیون در بیشتر موارد از **پارگی‌های انتیمایی** ناشی می‌شود که معمولاً در **۱۰ سانتیمتری دریچه آئورت** قرار دارند.

پارگی اغلب **عرضی یا مایل** بوده **۵-۱ سانتی‌متر** طول دارد که لبه آنها **دندانه‌دار (ناهموار)** و تیز می‌باشد. دیسکسیون، می‌تواند در طول آئورت به سمت قلب و نیز به سمت دیستال گسترش یافته و گاهی تا **شریان‌های ایلیاک و فمورال** کشیده شود. معمولاً متعاقب پارگی، هماتوم به داخل مدیا نفوذ کرده بین $\frac{1}{3}$ میانی و خارجی مدیا نفوذ می‌کند. در بعضی افراد خوش شانس، ممکن است خونریزی جدار آئورت مجدداً به لومن آئورت راه پیدا کند و ایجاد یک **لومن کاذب یا آئورت دو مجرایی** (Double-barrelled aorta) نماید که از خونریزی خارج آئورتی کشنده جلوگیری می‌کند. در طول زمان، ممکن است کانال‌های کاذب، اندوتلیالیزه شوند **(دیسکسیون مزمن)**.

نکته‌ای بسیار مهم: شایع‌ترین ضایعهٔ هیستوپاتولوژیک که از قبل از دیسکسیون وجود دارد، **دژنرسانس کیستیک مدیا** (CMD) می‌باشد. مشخصهٔ CMD عبارت است از: تکه تکه شدن بافت الاستیک و جدا شدن بافت الاستیک و SMC مدیا توسط فضاهای کیستیک به صورت کاراکتریستیک، التهاب وجود ندارد. این ضایعات اغلب در مبتلایان به **سندرم مارفان** وجود دارند.

▣ **تقسیم‌بندی:** دیسکسیون آئورت به طور کلی به دو نوع تقسیم می‌شود که عبارتند از:

۱ ـ **ضایعات پروگزیمال:** شایع‌تر می‌باشند. این ضایعات یا به تنهایی **بخش صعودی** و یا هر دو **بخش صعودی و نزولی آئورت** را گرفتار می‌کنند (انواع I و DeBakey II که مجموعاً نوع A گفته می‌شوند).

۲ ـ **ضایعات دیستال:** بخش صعودی را گرفتار نمی‌کنند. معمولاً محل آغاز ضایعه، **دیستال به شریان ساب‌کلاوین** است (نوع Debakey III که نوع B نیز گفته می‌شود).

▣ **علائم بالینی:** علایم بالینی کلاسیک دیسکسیون آئورت شامل درد ناگهانی بسیار شدید در قدام قفسه سینه می‌باشد که به پشت انتشار یافته و

همزمان با پیشرفت ضایعه درد به پایین کشیده می‌شود. این درد ممکن است با MI اشتباه شود.

نکته: شایع‌ترین علت مرگ، پارگی دیسکسیون به سمت بیرون و به داخل سه حفره بدن می‌باشد (پریکارد، پلور و پریتوئن).

نکته: فشردگی شریان‌های نخاعی ممکن است سبب میلیت عرضی شود.

■ **سیر بالینی:** خطرات و عوارض ایجاد شده در اثر دیسکسیون به سطحی از آئورت که تحت تأثیر قرار گرفته است بستگی دارد. شدیدترین عوارض زمانی اتفاق می‌افتد که دریچه آئورت تا قوس آن درگیر شده باشند.

پاتوژنز: مکانیسم‌های ایجاد دیسکسیون عبارتند از:

۱ - **هیپرتانسیون:** هیپرتانسیون یک ریسک فاکتور مهم برای دیسکسیون آئورت می‌باشد.

۲ - **اختلالات بافت همبند:** درصد بسیار کمتری از دیسکسیون‌ها با اختلالات ارثی و اکتسابی بافت همبند همراه هستند که موجب ایجاد اختلال در ECM می‌شود. این اختلالات عبارتند از: سندرم مارفان، سندرم اهلرز دانلوس، کمبود ویتامین C و اختلالات متابولیسم مس. در میان موارد ذکر شده سندرم مارفان شایع‌ترین می‌باشد. این سندرم یک بیماری اتوزوم غالب می‌باشد که ساخت فیبریلین آن مختل است. تظاهرات بیماری مارفان عبارتند از: اختلالات قلبی - عروقی، اختلالات اسکلتی (استخوان‌های محوری بلند) و علائم چشمی (دررفتگی عدسی).

■ **پروگنوز:** در گذشته، دیسکسیون آئورت کشنده بود. امروزه با تشخیص سریع و درمان ضد فشار خون همراه با پروسه‌های جراحی، میزان بقای بیماران به ۷۵-۶۵٪ رسیده است.

مثال: در کالبد شکافی بیماری که به علت خونریزی وسیع در فضای پریکارد و تامپوناد قلبی فوت نموده است، دژنراسیون سیستیک لایه مدیال آئورت مشاهده می‌شود. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (دستیاری - بهمن ۸۹)

الف) Aortic dissection در زمینه سندرم مارفان

ب) Aortic dissection در زمینه سفیلیس

ج) Aortic aneurysm در زمینه عفونت سالمونلایی

د) Aortic aneurysm در زمینه سفیلیس

پاسخ: الف

واسکولیت‌ها

■ **تعریف:** التهاب دیواره‌های عروق، واسکولیت نامیده می‌شود. تظاهرات بالینی اغلب شامل، تب، میالژی، آرترالژی و بی‌قراری می‌باشد.

۱ - عروق از هر نوع و در هر ارگانی می‌توانند تحت تأثیر قرار بگیرند. با این وجود، تعدادی از واسکولیت‌ها تمایل به درگیری عروق با قطر ویژه و بسترهای بافتی خاص دارند.

۲ - انواعی از واسکولیت وجود دارند که آئورت و عروق با قطر متوسط را درگیر می‌کنند، در حالی که دیگر واسکولیت‌ها عمدتاً عروق کوچکتر را گرفتار می‌کنند.

۳ - دو مکانیسم شایع واسکولیت عبارتند از: ۱- التهاب با واسطه ایمنی و ۲- تهاجم مستقیم پاتوژن عفونی به دیواره عروق.

واسکولیت غیرعفونی

مکانیسم‌های ایمونولوژیک مهمی که آغازکننده واسکولیت‌های غیرعفونی هستند، عبارتند از: ۱- رسوب کمپلکس‌های ایمنی؛ ۲- آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل (ANCA)؛ ۳- آنتی بادی‌های ضد سلول اندوتلیال (EC).

■ **به نکات زیر در مورد واسکولیت‌های غیرعفونی توجه کنید:**

۱ - داروهایی مثل پنی‌سیلین و استرپتوکیناز می‌توانند واسکولیت ناشی از حساسیت به دارو[1] ایجاد کنند.

۲ - ۳۰٪ از مبتلایان به پلی‌آرتریت ندوزا به هپاتیت B زمینه‌ای دچار هستند. هپاتیت B زمینه‌ای موجب واسکولیت می‌شود که به دلیل ایجاد کمپلکس آنتی‌ژن HBsAg و آنتی‌بادی ضد آن می‌باشد.

۳ - آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضدنوتروفیلی (ANCA) مارکرهای مفیدی برای تشخیص واسکولیت هستند و میزان آنها با فعالیت بیماری مرتبط است دو نوع ANCA مهم عبارتند از:

الف) P-ANCA: در اطراف هسته[2] قرار دارند و برای میلوپراکسیداز (MPO) اختصاصی هستند. P-ANCA معمولاً در پلی‌آنژئیت میکروسکوپی و سندرم چرچ - اشتراوس یافت می‌گردد.

ب) C-ANCA: در سیتوپلاسم[3] قرار دارند. C-ANCA اغلب در گرانولوماتوز وگنر یافت می‌شود.

۴ - ANCA می‌تواند نوتروفیل را فعال نماید و یک فرآیند التهابی را تقلید کند، در نتیجه اکسیژن فعال و آنزیم‌های پروتئولیتیک را توسط آنها تحریک کند.

۵ - مکانیسم اصلی واسکولیت ANCA، آزادسازی PR3 (آنتی‌ژن اصلی ANCA) و میلوپراکسیداز (MPO) توسط نوتروفیل‌ها (در موارد عفونت) و در نتیجه تولید ANCA است.

۶ - آنتی‌بادی‌های ضدسلول آندوتلیال (EC) عامل مستعدکننده بعضی از واسکولیت‌ها از جمله بیماری کاوازاکی می‌باشند.

آرتریت سلول ژانت (تمپورال)

آرتریت سلول ژانت یا آرتریت تمپورال شایع‌ترین نوع آرتریت است که با التهاب مزمن (به‌صورت تیپیک گرانولوماتوز) شریان‌های بزرگ تا کوچک مشخص می‌شود. این بیماری بیشتر شریان‌های سر خصوصاً **شریان‌های تمپورال** را مبتلا می‌کند اما شریان‌های مهره‌ای (ورتبرال) و افتالمیک نیز درگیر می‌شوند. اگر شریان افتالمیک درگیر شود امکان وقوع کوری نیز وجود دارد. سایر عروق نیز از جمله آئورت ممکن است گرفتار شوند (آئورتیت سلول ژانت).

■ **پاتوژنز:** علت این بیماری ناشناخته است ولیکن شواهد زیادی، **پاسخ ایمنی سلول T به آنتی‌ژن نامشخص (احتمالاً دیواره عروقی)** را مؤثر می‌دانند.

نکته‌ای بسیار مهم: یافته‌های حمایت کننده از نقش ایمنی در این اختلال عبارتند از: ۱ - پاسخ گرانولوماتوی کاراکتریستیک مرتبط با سلول‌های T-helper؛ ۲ - ارتباط ویژه با انواع خاصی از MHC-II؛ ۳ - پاسخ درمانی به استروییدها.

■ **مورفولوژی:** از نظر مورفولوژیک شریان‌ها دچار ضخیم‌شدگی ندولر انتیما شده و قطر مجرای داخلی رگ کاهش می‌یابد. از نظر هیستولوژیک دو الگو وجود دارد که عبارتند از:

۱ - التهاب گرانولوماتوی نیمهٔ داخلی مدیا و قطعه‌قطعه شدن لایهٔ الاستیک داخلی. انفیلتراسیون ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها (با تعداد بیشتر CD_4 نسبت به CD_8) و سلول‌های ژانت چندهسته‌ای وجود دارد.

۲ - پان آرتریت غیراختصاصی با انفیلتراسیون التهابی مخلوط. این نوع شیوع کمتری دارد و در آن گرانولوم اغلب یافت نمی‌شود.

■ **تظاهرات بالینی:** آرتریت تمپورال به ندرت در افراد جوانتر از ۵۰ سال روی می‌دهد. ممکن است علائم مبهم و سرشتی[4] (شامل تب، خستگی و کاهش وزن) باشند یا درد صورت یا سردرد هم وجود داشته باشند که بیشترین شدت آنها در امتداد شریان تمپورال سطحی است. شریان تمپورال سطحی در لمس دردناک است.

1- Drug hypersensitivity

2- Perinuclear localization (P-ANCA)

3- Cytoplasmic localization (C-ANCA)

4- Constitutional

جدول ۱-۱. طبقه‌بندی و مشخصات واسکولیت‌های با واسطه ایمنی (Immune - Mediated)

نوع واسکولیت(۱)	نمونه‌ها	توضیح
واسکولیت عروق بزرگ (آئورت و شاخه‌های بزرگ آن به اندام‌ها، سر و گردن)	آرتریت سلول ژانت (تمپورال)	التهاب گرانولوماتوز؛ غالباً شریان تمپورال را گرفتار می‌نماید. معمولاً در افراد مسن‌تر از ۵۰ سال رخ می‌دهد و با پلی میالژیا روماتیکا مرتبط است.
	آرتریت تاکایاسو	التهاب گرانولوماتوز که معمولاً در بیماران جوانتر از ۵۰ سال مشاهده می‌گردد.
واسکولیت عروق متوسط (شریان‌های ویسرال اصلی و شاخه‌های آنها)	پلی آرتریت ندوزا	التهاب نکروزان که به صورت تیپیک شریان‌های کلیوی را مبتلا می‌کند ولی عروق ریوی سالم هستند.
	بیماری کاوازاکی	آرتریت با سندرم موکوکوتانئوس غدهٔ لنفاوی؛ معمولاً در کودکان روی می‌دهد. شریان‌های کرونری ممکن است گرفتار شوند (با تشکیل آنوریسم و / یا ترومبوز)
واسکولیت عروقی کوچک (آرتریول‌ها، ونول‌ها، مویرگ‌ها و گاهی شریان‌های کوچک)	گرانولوماتوز وگنر	التهاب گرانولوماتوز، مجاری تنفسی را مبتلا می‌کند و واسکولیت نکروزان عروق کوچک را تحت تأثیر قرار می‌دهد (مانند گلومرولونفریت) با C-ANCAs مرتبط است.
	سندرم چرچ اشتراوس	التهاب گرانولوماتوز و مملو از ائوزینوفیل که مجاری تنفسی را گرفتار می‌کند و واسکولیت نکروزان که عروق کوچک را تحت تأثیر قرار می‌دهد، با آسم و ائوزینوفیلی همراهی دارد؛ با P-ANCAs مرتبط است.
	پلی‌آنژئیت میکروسکوپی	واسکولیت عروق کوچک نکروزان بدون رسوبات ایمنی یا مقادیر کم آن؛ آرتریت نکروزان عروق کوچک و متوسط ممکن است ایجاد شوند. گلومرولونفریت نکروزان و التهاب مویرگ‌های ریوی شایع هستند. با P-ANCAs مرتبط است.

۱- توجه کنید که واسکولیت‌های عروق کوچک و بزرگ ممکن است شریان‌های با قطر متوسط را درگیر کنند، ولی واسکولیت‌های عروق متوسط و بزرگ عروق کوچکتر از شریان‌ها را درگیر نمی‌کنند.

علائم چشمی کاملاً به صورت **ناگهانی** و در ۵۰٪ بیماران وجود دارد و می‌تواند **از دوبینی تا از دست دادن دائمی بینایی** متغیر باشد. این علایم با **درگیری شریان افتالمیک** مرتبط است.

▣ **تشخیص:** تشخیص براساس **بیوپسی** و **تأئید هیستولوژی** است. ماهیت **سگمنتال گرفتاری** در بیوپسی برای تشخیص، کافی است. برای بیوپسی کافی حداقل **۳-۲ سانتی‌متر از طول شریان** موردنیاز می‌باشد.

نکته : یک **بیوپسی منفی**، بیماری را رد نمی‌کند.

▣ **درمان:** درمان آرتریت سلول ژانت به کمک **استروئیدها** می‌باشد.

مثال: **خانمی ۵۵ ساله مدتی پس از عوارض شبیه آنفلوانزا با سردرد و نابینایی یک طرفه مراجعه نموده است. کدام یک از ضایعات عروقی زیر در این بیمار محتمل‌تر است؟** (پرانترنی ـ اسفند ۷۸)

الف) Polyartritis Nodosa ب) Takayasu's Artritis

ج) Thromboangitis obliterans د) Giant cell Artritis

پاسخ: د

آرتریت تاکایاسو

▣ **تعریف:** آرتریت تاکایاسو، **واسکولیت گرانولوماتوز شریان‌های متوسط و بزرگتر** می‌باشد. این واسکولیت که توسط اختلالات چشمی، ضعیف‌شدن واضح نبض در اندام‌های فوقانی (**بیماری بدون نبض**[1]) مشخص می‌گردد، به علت **ضخیم‌شدگی فیبروزی آئورت به ویژه قوس آئورت و عروق بزرگ** می‌باشد؛ که سبب **باریک‌شدن شاخه‌های عروقی اصلی** آن می‌شود.

▣ **اپیدمیولوژی:** این بیماری غالباً در **زنان جوانتر از ۴۰ سال** رخ می‌دهد. هرچند شیوع آن به صورت سنتی با جامعهٔ ژاپن مرتبط است، ولی انتشار جهانی دارد.

▣ **مورفولوژی:** آرتریت تاکایاسو به طور کلاسیک **قوس آئورت** را درگیر می‌کند؛ اما در $\frac{1}{3}$ موارد، ممکن است سایر قسمت‌های آئورت و شاخه‌های آن را نیز درگیر کند. در ۵۰٪ موارد **شریان‌های ریوی** نیز مبتلا می‌شوند. تغییرات آشکار مورفولوژیک، مشتمل بر **ضخیم‌شدگی نامنظم دیواره رگ و هایپرپلازی انتیما** می‌باشند. از نظر بافت‌شناسی، تغییرات از انفیلتراسیون تک‌هسته‌ای ادوانتیس همراه با ایجاد کاف دور عروق Vasa Vasorum تا التهاب شدید تک هسته‌ای مدیا و التهاب گرانولومی با سلول‌های Giant و نکروز Patchy مدیا، متغیر است.

نکته : درگیری ریشهٔ آئورت موجب **اتساع و نارسایی دریچهٔ آئورت** می‌شود.

▣ **تظاهرات بالینی:** در مراحل اولیه بیماری، علایم غیراختصاصی بوده و شامل **خستگی، کاهش وزن و تب** می‌باشد. با پیشرفت بیماری علایم عروقی ظاهر می‌شوند؛ این علایم عبارتند از:

۱ ـ پایین‌بودن فشار خون و ضعیف‌بودن نبض در اندام‌های فوقانی (نسبت به اندام‌های تحتانی) به همراه سردی و کرختی انگشتان.

۲ ـ اختلالات بینایی (نقایص بینایی، خونریزی شبکیه و کوری کامل) و نقایص نورولوژیک

۳ ـ لنگش (Claudication) پاها به دلیل گرفتاری آئورت در قسمت‌های تحتانی‌تر

۴ ـ هیپرتانسیون ریوی در صورت گرفتاری شریان ریوی

۵ ـ هیپرتانسیون شریانی سیستمیک در صورت تنگی شریان کلیوی (در ۵۰٪ بیماران)

۶ ـ بروز MI در اثر باریک شدگی دهانه عروق کرونر

مثال: خانمی ۳۰ ساله به علت بی‌حسی در دستها مراجعه نموده است. در معاینه اختلاف واضح فشار نبض‌های دست راست و چپ مشاهده گردید. به نظر شما **کدامیک از تغییرات زیر در بیمار محتمل‌تر است؟** (دستیاری ـ اسفند ۷۸)

الف) ضخیم‌شدن لایه انتیما و نازک‌شدن مجرای قسمتی از آئورت ابتدایی

ب) ضخیم‌شدن لایه مدیا و نازک‌شدن مجرای قسمتی از آئورت شکمی

ج) ضخیم‌شدن لایه مدیا و آدوانتیس و نازک‌شدن مجرای قسمتی از آئورت ابتدایی

د) ضخیم‌شدن لایه انتیما و نازک‌شدن مجرای قسمتی از آئورت شکمی

پاسخ: ج

1- Pulseless disease

مثال: کدام یک از واسکولیت‌های زیر به‌طور عمده شریان آئورت و شاخه‌های اصلی آن را مبتلا می‌نماید؟ (پرانترنی - شهریور ۸۱)

الف) بیماری کاوازاکی — ب) آرتریت تاکایاسو

ج) گرانولوماتوز وگنر — د) پلی‌آرتریت گرهی

پاسخ: ب

پلی‌آرتریت ندوزا (PAN)

تعریف: پلی‌آرتریت ندوزا (PAN) یک واسکولیت سیستمیک است که به‌طور مشخص با **التهاب نکروزان شریان‌های کوچک تا متوسط (بجز آرتریول‌ها، مویرگ‌ها و ونول‌ها)** در سرتاسر بدن، به ویژه با درگیری **شریان‌های احشایی و کلیوی و بدون گرفتاری گردش خون ریوی** مشخص می‌گردد.

مورفولوژی: مشخصهٔ PAN کلاسیک عبارت است از: **التهاب نکروزان ترانس مورال و سگمنتال در شریان‌های کوچک تا متوسط.**

۱- پراکندگی ضایعات به ترتیب شیوع عبارتند از: کلیه‌ها، قلب، کبد، دستگاه گوارش.

۲- ضایعات معمولاً فقط قسمتی از محیط رگ را درگیر می‌کنند و بیشتر تمایل به درگیری محل انشعاب عروق دارند.

۳- واسکولیت در طی مرحله حاد با **التهاب ترانس‌مورال** دیواره شریانی همراه با انفیلتراسیون Mixed نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های تک‌هسته‌ای مشخص می‌شود که معمولاً **با نکروز فیبرینوئید دیوارهٔ رگ** همراه است.

۴- **در مراحل انتهایی بیماری ضخیم شدگی فیبروزی رگ** دارد که می‌تواند به ادوانتیس گسترش یابد.

۵- مشخصه کاراکتریستیک PAN آن است که تمامی مراحل فوق‌الذکر می‌توانند **همزمان در عروق متفاوت یا حتی در داخل یک رگ مشاهده گردند (۱۰۰٪ امتحانی).**

تظاهرات بالینی: علائم و نشانه‌های این بیماری بسیار مختلف می‌باشند. **Malaise، تب و از دست دادن وزن** شایع‌ترین علائم بیماری هستند. **درگیری کلیوی** یکی از تظاهرات شایع PAN بوده و علت اصلی مرگ‌ومیر است. **افزایش فشارخون** معمولاً سریع اتفاق می‌افتد. **ضایعات عروقی در دستگاه گوارش**، موجب ایجاد طیف گسترده‌ای از نشانه‌ها از جمله **درد شکمی و ملنا** می‌گردند.

نکته‌ای بسیار مهم: در ۳۰٪ از بیماران مبتلا به PAN دارای آنتی‌ژن هپاتیت B در سرم خویش می‌باشند و کمپلکس ایمنی HBsAg-HBsAb در ضایعات آنها وجود دارد.

نکته: ارتباط بین پلی‌آرتریت ندوزا و ANCA وجود ندارد (۱۰۰٪ امتحانی).

نکته: برای تشخیص قطعی اغلب نیاز به بیوپسی از مناطق مبتلا وجود دارد.

درمان: کورتیکواستروئید و سیکلوفسفامید در ۹۰٪ بیماران موجب درمان قطعی می‌شود. بدون درمان بیماری کشنده خواهد بود.

مثال: واسکولیت و درگیری عروق خونی ریوی در کدامیک از بیماری‌های زیر دیده نمی‌شود؟ (پرانترنی - اسفند ۷۹)

الف) گرانولوماتوز وگنر — ب) سندرم چرج اشتراوس

ج) پلی‌آرتریت ندوزا — د) پلی‌آنژئیت میکروسکوپیک

پاسخ: ج

بیماری کاوازاکی

تعریف: این سندرم یک بیماری تب دار حاد و معمولاً خود محدود شوندهٔ شیرخواران و کودکان است که **شریان‌های بزرگ، متوسط و عروق کوچک** را درگیر می‌کند. اهمیت بالینی آن، **ابتلا شریان‌های کرونر** است. **آرتریت کرونری** می‌تواند موجب آنوریسم‌هایی شود که پاره یا ترومبوزه می‌شوند و **انفارکتوس میوکارد حاد** ایجاد می‌کنند. ۸۰٪ مبتلایان زیر ۴ سال می‌باشند و این بیماری مهمترین علت **بیماری اکتسابی قلب در اطفال** می‌باشد.

پاتوژنز: علت بیماری **نامشخص** می‌باشد، اما شواهد حاکی از این است که واسکولیت مزبور یک **واکنش افزایش حساسیت تأخیری** می‌باشد که توسط **سلول‌های T** در پاسخ به **آنتی‌ژن ناشناس**، ایجاد می‌شود. امروزه عقیده بر این است که در افراد مستعد از نظر ژنتیکی، **عوامل عفونی شایع (خصوصاً ویروس‌ها)** ممکن است آغازگر بیماری باشند.

مورفولوژی: واسکولیت شبه PAN (PAN-like) همراه با التهاب واضح که کل ضخامت دیواره رگ را مبتلا می‌سازد، در این بیماری دیده می‌شود، اما **نکروز فیبرینوئید کمتر از PAN شایع است.** اگرچه واسکولیت حاد خودبه‌خود یا در پاسخ به درمان بهبود می‌یابد، اما ممکن است، **آنوریسم، ترومبوز یا انفارکتوس میوکارد** ایجاد شود.

سیر بالینی: بیماری کاوازاکی سندرم غده لنفاوی - جلدی مخاطی[1] نامیده می‌شود که علت آن تظاهرات بالینی این بیماری می‌باشد.

علائم بالینی: تظاهرات آن عبارتند از: اریتم و ضایعه ملتحمه و دهان، ادم دست‌ها و پاها، اریتم کف دست و پا، بثورات پوستی با پوسته‌ریزی و بزرگی غدد لنفاوی گردنی. ۲۰٪ مبتلایان درمان نشده، سکل‌های قلبی عروقی دارند که از نظر شدت از آرتریت کرونری بدون علامت تا اکتازی شریان کرونر و از تشکیل آنوریسم تا آنوریسم غول‌آسای شریان کرونری (۷-۸mm) با پارگی یا ترومبوز، انفارکتوس میوکارد یا مرگ ناگهانی، متغیر است.

نکته‌ای بسیار مهم: با درمان به کمک ایمنوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) میزان بیماری شریان کرونر به ۴٪ کاهش یافته است.

مثال: شیرخواری با سابقهٔ تب، اریتم کف دست و پا، کنژنکتیویت و لنفادنوپاتی‌های گردنی دچار مرگ ناگهانی شده است. در کالبدشکافی بیمار، واسکولیت عروق بزرگ و کوچک با انفیلتراسیون لنفوسیتی دیواره عروق مشاهده می‌گردد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۷)

الف) پلی‌آرتریت ندوزا — ب) کاواساکی

ج) وگنر گرانولوماتوز — د) چرج اشتراوس

پاسخ: ب

مثال: شیرخواری با سابقهٔ تب، اریتم کف دست و پا، کنژنکتیویت و لنفادنوپاتی‌های گردنی دچار مرگ ناگهانی شده است. در کالبدشکافی بیمار، واسکولیت عروق بزرگ و کوچک با انفیلتراسیون لنفوسیتی دیواره عروق مشاهده می‌گردد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۷)

الف) پلی‌آرتریت ندوزا — ب) کاواساکی

ج) وگنر گرانولوماتوز — د) چرج اشتراوس

پاسخ: ب

پلی آنژئیت میکروسکوپی

تعریف: این واسکولیت عروق کوچکتری را نسبت به پلی‌آرتریت ندوزا گرفتار می‌کند و برعکس PAN کلیه ضایعات در یک مرحله از پیشروی قرار دارند. **گلومرولونفریت نکروزان (۹۰٪) و التهاب مویرگ‌های ریوی** خصوصاً شایع می‌باشند. در این بیماری پوست، سطوح مخاطی، ریه‌ها، مغز، قلب، دستگاه گوارش، کلیه‌ها و عضلات، گرفتار می‌شوند.

نکته: این بیماری واسکولیت افزایش حساسیتی یا واسکولیت لکوسیتوکلاستیک نیز نامیده می‌شود.

پاتوژنز: در بسیاری از بیماران می‌توان یک واکنش ایمونولوژیک به آنتی‌ژن‌ها مانند **داروها (پنی‌سیلین)، میکروارگانیسم‌ها (مثل استرپتوکوک‌ها)، پروتئین‌های هترولوگ و پروتئین‌های تومور** را به‌عنوان علت زمینه‌ساز فرضی شناسایی کرد.

نکته: P-ANCA در بیشتر از ۷۰٪ بیماران وجود دارد (۱۰۰٪ امتحانی).

مورفولوژی: مشخصهٔ کاراکتریستیک پلی‌آنژئیت میکروسکوپی عبارت است از: نکروز فیبرینوئید سگمنتال مدیا به همراه ضایعات نکروزان موضعی

1- Mucocutaneous lymph node syndrome

ترانس مورال. التهاب گرانولوماتوز وجود ندارد. مورفولوژی ضایعات مشابه PAN است ولی شریان‌های متوسط و بزرگتر آسیب نمی‌بینند.

نکته : کلمهٔ آنژئیت لکوسیتوکلاستیک به دلیل ارتشاح تکه‌تکه نوتروفیل‌ها در طول جدار رگ می‌باشد که در ونول‌های بعد مویرگی دیده می‌شوند.

نکته : در این نوع واسکولیت رسوبات ایمنی، بسیار مختصر بوده و یا اصلاً مشاهده نمی‌شوند (صدمه Pauci-immune).

▫ سیر بالینی: براساس بستر عروقی درگیر، علایم اصلی عبارتند از: هموپتزی، هماچوری و پروتئینوری، درد یا خونریزی روده‌ای، درد یا خستگی عضلانی و پورپورای پوستی قابل لمس مشخص می‌گردد.

نکته : به غیر از افرادی که درگیری وسیع کلیوی یا مغزی دارند، اکثر بیماران به دنبال برطرف شدن عامل پاتوژن بهبود می‌یابند.

گرانولوماتوز وگنر

▫ تعریف: گرانولوماتوزوگنر با تریاد زیر مشخص می‌شود:

۱ ـ گرانولوم نکروتیک حاد دستگاه تنفسی فوقانی (گوش، حلق، بینی و سینوس) یا دستگاه تنفسی تحتانی (ریه‌ها) یا هردو.

۲ ـ واسکولیت نکروتیک یا گرانولوماتوز عروق کوچک تا متوسط (مویرگ، ورید، آرتریول و شریان) که اغلب ریه‌ها را درگیر می‌نماید ولی در هرجای دیگری نیز می‌تواند وجود داشته باشد.

۳ ـ گلومرولونفریت نکروتیک فوکال و اغلب هلالی

▫ پاتوژنز: گرانولوماتوز وگنر یک پاسخ افزایش حساسیت با واسطهٔ سلول به یک عامل محیطی یا عفونی استنشاقی می‌باشد. وجود گرانولوما و پاسخ قابل توجه به درمان ایمونوساپرسیو، این فرضیه را تأیید می‌کند.

۱ ـ اتوآنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضدنوتروفیلی از نوع C-ANCA که در بیش از ۹۵٪ بیماران مبتلا به بیماری فعال وجود دارند، مارکر خوبی برای گرانولوماتوز وگنر می‌باشد.

۲ ـ تیتر افزایش‌یابنده C-ANCA به دنبال درمان با ایمونوساپرسیوها، نشانگر عود بیماری می‌باشد.

۳ ـ اکثر بیماران در زمان Remission بیماری، تیتر منفی یا شدیداً کاهش یافته C-ANCA را دارند.

▫ مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک ضایعات موجود در مجاری تنفسی فوقانی از سینوزیت التهابی با گرانولوم‌های مخاطی تا ضایعات زخمی در بینی، کام و یا حلق که در حاشیهٔ خود با گرانولوم‌های نکروزان و واسکولیت همراه می‌باشند، متغیر هستند.

۱ ـ گرانولوم‌های متعدد می‌توانند به هم پیوسته و ندول‌هایی را ایجاد کنند که در رادیوگرافی قابل مشاهده هستند و ممکن است حفره‌دار شوند (کاویتاسیون).

۲ ـ بیماری پیشرفته با موارد زیر مشخص می‌شود:

الف) درگیری گرانولوماتوز نکروزان گستردهٔ پارانشیم

ب) خونریزی آلوئولار

۳ ـ در گرانولوماتوز وگنر، ضایعات کلیوی دو نوع می‌باشند که عبارتند از: الف) گلومرونفریت فوکال نکروزان ب) گلومرونفریت هلالی (Crescentic): ضایعه پیشرفته‌تر گلومرولی با نکروز منتشر، پرولیفراسیون سلول جداری و تشکیل هلال است.

▫ تظاهرات بالینی: شیوع بیماری در مردان بیشتر بوده و میانگین سنی شیوع آن ۴۰ سالگی است. تظاهرات کلاسیک عبارتند از: ۱ـ پنومونی پایدار با انفیلتراسیون دوطرفهٔ ندولار یا حفره‌دار[1] (۹۵٪)؛ ۲ـ سینوزیت مزمن (۹۰٪)؛ ۳ـ زخم‌های مخاطی نازوفارنکس (۷۵٪)؛ ۴ـ شواهد بیماری کلیوی (۸۰٪).

نکته : اگر گرانولوماتوز وگنر درمان نگردد ۸۰٪ مبتلایان در عرض یک سال فوت می‌کنند.

مثال: مرد ۴۵ ساله‌ای با علائم سینوزیت مزمن مراجعه نموده است. در آزمایشات به عمل آمده هماچوری و مثبت بودن C-ANCA جلب توجه می‌نماید. در بیوپسی به عمل آمده از سینوس‌ها واسکولیت نکروزان کانونی مشاهده می‌گردد. کدام تشخیص مطرح است؟ (دستیاری ـ اسفند ۷۷)

الف) آنژئیت لکوسیتوکلاستیک ب) پلی‌آرتریت ندوزا

ج) گرانولوماتوز وگنر د) سندرم کاواساکی

پاسخ: ج

مثال: در بیماری با هماچوری و علایم نارسایی کلیه، بیوپسی کلیه انجام می‌شود. در بررسی ایمونوفلوئورسانس، رسوب ایمنی قابل تشخیص وجود ندارد ولی در بررسی میکروسکوپ نوری، پرولیفراسیون سلول‌های اپی‌تلیال جداری (هلال سلولی) در گلومرول دیده می‌شود، احتمال همراهی این وضعیت با کدام یک از بیماری‌های سیستمیک زیر بیشتر است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۷)

الف) دیابت ب) گرانولوماتوز وگنر

ج) آمیلوئیدوز د) لوپوس اریتماتوی سیستمیک

پاسخ: ب

مثال: مثبت شدن تست C-ANCA تیپیک کدام بیماری است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۸)

الف) گرانولوماتوز وگنر ب) آرتریت تمپورال

ج) بیماری تاکایاسو د) بیماری چرچ اشتراوس

پاسخ: الف

مثال: بیمار جوانی با علامت هموپتزی به پزشک مراجعه می‌نماید. در سابقه وی سینوزیت مزمن و خونریزی بینی وجود دارد. در اسکن ریه ندول‌های متعدد ریوی گاه با ضایعات غاری شکل (کاورنو) مشهود است. آزمایش ادرار هماچوری نشان می‌دهد. تشخیص اولیه شما چیست؟ (دستیاری ـ بهمن ۸۸ ـ باطل شد)

الف) سندرم گودپاسچر ب) واسکولیت وگنر

ج) توبرکولوز د) کارسینوم متاستاتیک از کلیه

پاسخ: ب

سندرم چرچ اشتراوس

گرانولوماتوز آلرژیک و آنژئیت (سندرم چرچ اشتراوس) یک بیماری مرتبط است. در این سندرم ارتباط قوی با رینیت آلرژیک، آسم برونشی و ائوزینوفیلی محیطی وجود دارد.

P-ANCA در ۵۰٪ از بیماران وجود دارند. در سندرم چرچ اشتراوس، ضایعات عروقی می‌توانند مشابه PAN و پلی‌آنژئیت میکروسکوپیک باشند ولی در ریه، قلب، طحال، اعصاب محیطی و پوست، گرانولوم‌های داخل و خارج عروقی وجود دارند. انفیلتراسیون ائوزینوفیلی شدید در بافت عروقی و مجاور عروقی مشاهده می‌شود.

نکته : برخلاف گرانولوماتوز وگنر، بیماری کلیوی شدید در سندرم چرچ اشتراوس ناشایع می‌باشد.

نکته : آرتریت کرونر و میوکاردیت علل اصلی موربیدیتی و مرگ و میر هستند.

ترومبوآنژئیت انسدادی (بیماری برگر)[2]

بیماری برگر اغلب به نارسایی عروقی منجر شده که با التهاب سگمنتال ترومبوز دهنده، حاد و مزمن شرایین با اندازهٔ متوسط و کوچک (عمدتاً شریان‌های تیبیال و رادیال) و گاهی گسترش ثانویه به وریدها و اعصاب اندام‌ها، مشخص می‌گردد. بیماری در اغلب موارد قبل از ۳۵ سالگی رخ می‌دهد.

نکته : ارتباط این بیماری با مصرف سیگار بسیار مهم می‌باشد.

1- Cavitary

2- Buerger disease

بیماری‌های وریدی و لنفاوی

وریدهای واریسی

وریدهای واریسی، وریدهای متسع و پیچ و تاب‌داری هستند که توسط فشار بالا رفته داخل مجرا و توسط حذف بافت حمایت‌کننده جدار رگ، ایجاد می‌شوند. وریدهای سطحی پا (فوقانی و تحتانی)، به صورت تیپیک مبتلا می‌شوند.

حتی در افرادی که وریدهای طبیعی دارند نیز در مشاغلی که پاها به مدت طولانی آویزان می‌مانند، غالباً **استاز وریدی و ادم پا** ایجاد می‌شود (ادم ارتوستاتیک ساده). ۲۰-۱۰٪ از مردان بزرگسال و ۳۳-۲۵٪ از زنان بزرگسال در نهایت دچار وریدهای واریسی در **قسمت تحتانی پا** می‌شوند؛ این حالت در افراد چاق شایع‌تر است. بروز بیشتر این بیماری در زنان به دلیل افزایش فشار وریدی در قسمت تحتانی پا به علت حاملگی می‌باشد.

▫ مورفولوژی: در وریدهای واریسی، **نازک شدن دیواره در محل حداکثر اتساع همراه با هیپرتروفی عضلهٔ صاف و فیبروز انتیما در مجاور آنها** مشاهده می‌شود. در وریدهای واریسی دژنراسیون بافت الاستیک و کلسیفیکاسیون نقطه‌ای در طول مدیا وجود دارد (فلبواسکلروزیس).

نکته : تغییرات تروفیک پوست سبب **درماتیت ناشی از استاز، زخم و ترمیم ضعیف زخم‌ها و عفونت‌ها** می‌گردد، که ممکن است به **زخم‌های واریسی مزمن** تبدیل شود. ایجاد آمبولی از این وریدهای سطحی نادر می‌باشد (برخلاف ترمبوز وریدهای عمقی).

▫ مناطق ویژه: **دو مکان ویژه** ایجاد واریس‌ها عبارتند از:

۱ ـ بواسیرها (هموروئیدها): خصوصاً به دنبال حاملگی فشار حین اجابت مزاج.

۲ ـ واریس مری: پارگی آنها می‌تواند موجب خونریزی شدید یا حتی کشندهٔ دستگاه گوارش فوقانی شود.

ترومبوفلبیت و فلبوترومبوز

علت بیش از ۹۰٪ موارد ترومبوفلبیت و فلبوترومبوزها، **وریدهای عمقی پا** (Deep leg veins) هستند. عوامل مستعدکننده **ترومبوز ورید عمقی پا** (DVT) عبارتند از: ۱ـ نارسایی احتقانی قلب، ۲ـ نئوپلاسم، ۳ـ حاملگی، ۴ـ چاقی، ۵ـ وضعیت بعد از جراحی و عدم تحرک طولانی.

نکته : سندرم‌های Hypercoagulability ژنتیکی و عفونت نیز در ایجاد این اختلالات نقش دارند.

در بیماران مبتلا به سرطان، خصوصاً آدنوکارسینوم‌ها انعقادپذیری بیش از حد به صورت **سندرم پارانئوپلاستیک** ایجاد می‌شود. ترومبوزهای وریدی ایجاد شده، در یک محل و ناپدیدشدن آنها و ایجاد ترمبوز در سایر وریدها منجر به **ترومبوفلبیت مهاجر (نشانه تروسو)** می‌شود.

نکته : آمبولی ریوی یک عارضه شایع و خطرناک ترومبوز وریدهای عمقی پا می‌باشد.

سندرم ورید اجوف فوقانی

انسداد ورید اجوف فوقانی معمولاً به دلیل نئوپلاسم‌هایی است که یا مستقیماً ورید اجوف فوقانی را تحت فشار قرار می‌دهند و یا از جای دیگر به آن دست اندازی می‌کنند. شایع‌ترین این نئوپلاسم‌ها **کارسینوم برونکوژنیک و لنفوم مدیا ستن** می‌باشند. علائم بالینی مشخصهٔ این سندرم عبارتند از: **سیانوز و اتساع آشکار وریدهای سر و گردن و بازوها.**

▫ مورفولوژی: ترومبوآنژئیت انسدادی با واسکولیت سگمنتال واضح حاد و مزمن **شریان‌های متوسط و کوچک** مشخص می‌گردد (بیشتر در اندام‌ها). از نظر میکروسکوپی، التهاب حاد و مزمن همراه با ترومبوز داخل مجرا وجود دارد که به صورت تیپیک که حاوی میکروآبسه‌های کوچک است.

▫ علایم بالینی: تظاهرات زودرس شامل فلبیت ندولار سطحی، **حساسیت به سرما از نوع رینود در دست‌ها، درد گودی پا ناشی از ورزش (Instep claudication)** می‌باشد.

برخلاف ATH (آترواسکلروز)، در برگر نارسایی با **درد شدید در حین استراحت** همراه است که به علت درگیری عصبی می‌باشد. زخم‌های مزمن در پا، انگشتان دست و انگشتان پا ممکن است نهایتاً تبدیل به **گانگرن آشکار (Frank)** شود.

نکته‌ای بسیار مهم : مهمترین اقدام درمانی، قطع مصرف سیگار است.

مثال: در کدام یک از موارد زیر درگیری توأم شریان با ورید و عصب مجاور دیده می‌شود؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۱)

الف) واسکولیت لکوسیتوکلاسیک
ب) آرتریت گرانولوماتوز
ج) ترومبو آنژئیت اوبلیتران
د) بیماری بدون نبض

پاسخ: ج

واسکولیت عفونی

آرتریت موضعی ممکن است به علت تهاجم مستقیم عوامل عفونی، معمولاً باکتری‌ها یا قارچ‌ها خصوصاً **آسپرژیلوس و اعضاء خانواده Mucor** ایجاد شود.

عفونت‌های عروقی ممکن است دیواره شریانی را ضعیف کرده و سبب ایجاد **آنوریسم مایکوتیک** گردند، یا اینکه سبب **ترومبوز و انفارکتوس** شوند.

پدیدهٔ رینود (Raynaud Phenomenon)

▫ تعریف: پدیدهٔ رینود در اثر شدت یافتن انقباض عروقی شریان‌ها و آرتریول‌های انگشتی ایجاد می‌شود.

▫ تظاهرات بالینی: این تغییرات عروقی موجب **رنگ‌پریدگی حمله‌ای یا سیانوز انگشتان دست و پا** و به صورت غیرشایع بینی، گوش‌ها یا لب‌ها می‌گردد. به‌صورت کاراکتریستیک، انگشتان درگیر، تغییرات رنگی قرمز، **سفید و آبی را از پروگزیمال‌ترین نقطه به سمت دیستال‌ترین نقطه** نشان می‌دهند. این تغییرات ناشی از اتساع عروق پروگزیمال، انقباض عروق مرکزی و سیانوز مناطق دیستال‌تر می‌باشد.

نکته : پدیدهٔ رینود می‌تواند یک **بیماری اولیه یا ثانویه به برخی از بیماری‌ها** باشد.

▫ پدیده رینود اولیه: پدیدهٔ رینود اولیه حاکی از **تشدید پاسخ وازوموتور مرکزی و موضعی به سرما یا احساسات (Emotion)** می‌باشد و شیوع آن در جمعیت عمومی ۵-۳٪ می‌باشد. این پدیده در **خانم‌های جوان** شایع‌تر است. پدیدهٔ رینود اولیه معمولاً سیر خوش‌خیمی دارد ولی روند طولانی مدتی دارد. موارد مزمن می‌توانند موجب **آتروفی پوست، بافت زیرپوستی و عضلات** شوند. زخم‌شدگی و گانگرن ایسکمیک نادر هستند.

نکته : **تغییرات ساختاری در دیواره‌های شریانی مگر در اواخر بیماری (زمانی که ضخیم‌شدگی انتیما ایجاد می‌شود)، وجود ندارد.**

▫ پدیده رینود ثانویه: در پدیدهٔ رینود ثانویه، نارسایی عروق اندام‌ها در زمینهٔ بیماری شریانی ایجاد شده توسط بیماری‌های دیگر می‌باشد. این اختلالات عبارتند از: **SLE، اسکلرودرمی، بیماری برگر و حتی آترواسکلروز**. از آنجایی که ممکن است پدیدهٔ رینود اولین تظاهر این اختلالات باشد، هر بیمار علامتداری باید ارزیابی شود.

سندرم ورید اجوف تحتانی

ورید اجوف تحتانی نیز ممکن است توسط **نئوپلاسم‌ها (به علت فشار یا تهاجم)** دچار انسداد گردد. ولی یکی از شایع‌ترین علت‌های انسداد ورید اجوف تحتانی **گسترش رو به بالای ترومبوز ورید کبدی، کلیوی یا اندام تحتانی** می‌باشد.

نکته : تظاهرات بالینی این سندرم عبارتند از: **ادم شدید ساق پا، اتساع وریدهای Collateral سطحی و در صورت درگیری وریدهای کلیوی، پروتئینوری شدید.**

نکته : **کارسینوم سلول کبدی و کارسینوم سلول کلیوی،** تمایل زیادی به رشد در داخل مجاری وریدها و انسداد ورید اجوف تحتانی دارند.

تومورهای عروقی

همانژیوم

همانژیوم با افزایش تعداد عروق طبیعی و غیرطبیعی پر شده با خون مشخص می‌شود. همانژیوم‌ها اغلب **محدود** هستند؛ اگرچه برخی از آنها قسمت‌های وسیعی از بدن نظیر تمام یک اندام (که **آنژیوماتوز** گفته می‌شوند) را گرفتار می‌سازند. اکثر همانژیوم‌ها **سطحی** بوده و اکثراً در **سر و گردن** رخ می‌دهند، لیکن در نزدیک به $\frac{1}{3}$ موارد در **کبد** یافت می‌گردند.

▪ **همانژیوم مویرگی (Capillary):** همانژیوم مویرگی شایع‌ترین نوع می‌باشد که در **پوست، بافت‌های زیرجلدی، سطوح مخاطی دهان و لب، کبد، طحال و کلیه‌ها** مشاهده می‌گردند. نوع **توت‌فرنگی (Strawberry type)** **همانژیوم‌های مویرگی (همانژیوم جوانان)** در پوست نوزادان به طور شایع (۱ در ۲۰۰ تولد) دیده می‌شود که ممکن است **متعدد** باشند. این تومور در چند ماه اول تولد سریعاً رشد نموده، هنگامی که کودک به سن ۳-۱ سالگی می‌رسد شروع به پسرفت می‌کند و در ۹۰-۷۵٪ موارد تا **سن ۷ سالگی** فروکش می‌نماید.

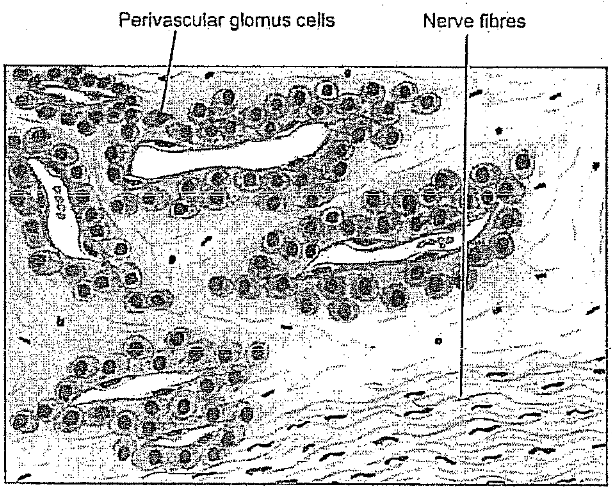
نکته : همانژیوم کاپیلری به رنگ قرمز روشن تا آبی بوده، هم‌سطح پوست یا برجسته هستند و اپی‌تلیوم پوشاننده آنها سالم است.

نکته‌ای بسیار مهم : از نظر بافت‌شناسی همانژیوم کاپیلری از **تجمع بدون کپسول متراکم مویرگ‌ها با دیواره نازک** تشکیل شده است که معمولاً **پر از خون بوده و توسط اندوتلیوم مسطح پوشیده** می‌شود.

▪ **همانژیوم کاورنوس:** این ضایعات با کانال‌های عروقی بزرگ و متسع مشخص می‌شوند. در مقایسه با همانژیوم کاپیلری، حدود این ضایعه نامشخص‌تر است و معمولاً ساختمان‌های عمقی‌تر گرفتار هستند. از آنجایی که این ضایعه می‌تواند موجب تخریب موضعی شود و تمایلی به پسرفت ندارد، گاهی نیاز به انجام جراحی می‌باشد. از لحاظ ظاهری همانژیوم کاورنوس توده قرمز آبی، نرم و اسفنجی ایجاد می‌نماید. در **بیماری فون ـ هیپل ـ لیندو،** همانژیوم‌های کاورنوس در مخچه، ساقه مغز و چشم تشکیل می‌شوند.

▪ **گرانولوم پیوژنیک:** یک ندول اگزوفیتیک قرمز با رشد سریع است که توسط ساقه‌ای به **پوست یا مخاط لثه و دهان** متصل شده و به راحتی **خونریزی** می‌کند و اغلب **اولسره** می‌باشد. حدود $\frac{1}{3}$ ضایعات بعد از تروما ایجاد می‌شوند. عود مجدد **ناشایع** می‌باشد.

نکته : **تومور بارداری (Granuloma gravidarum)**، یک گرانولوم پیوژنیک است که در **لثه ۱٪ زنان باردار** ایجاد می‌شوند. این ضایعات می‌توانند پس از زایمان پسرفت کنند یا دچار فیبروز شوند. عود **نادر** است. در بعضی از موارد این ضایعات را باید به کمک جراحی برداشت.



شکل ۹-۱. تومور گلوموس

لنفانژیوم

لنفانژیوم، آنالوگ خوش‌خیم لنفاتیک همانژیوم‌های عروقی است.

▪ **لنفانژیوم (کاپیلری) ساده:** از کانال‌های لنفاتیک کوچک تشکیل شده‌اند که به صورت زیرجلدی در **سر و گردن و آگزیلا (زیربغل)** ایجاد می‌گردند. از نظر بافت‌شناسی، شامل فضاهای پوشیده شده از اندوتلیوم می‌باشند و تنها به علت **عدم وجود سلول‌های خونی** از کانال‌های مویرگی افتراق داده می‌شوند.

▪ **لنفانژیوم کاورنوس (کیستیک هیگروما):** در گردن یا زیر بغل کودکان و به ندرت در خلف صفاق ایجاد می‌شود. اندازه آنها گاهی تا ۱۵ سانتی‌متر می‌رسد.

نکته‌ای بسیار مهم : به دلایل نامشخص لنفانژیوم کاورنوس گردن در **سندرم ترنر** شایع می‌باشد.

گلومانژیوم (تومور گلوموس)

توموری خوش‌خیم ولی به شدت دردناک است که از **سلول‌های عضلانی صاف تغییر یافته از جسم گلوموس** پدید می‌آید. شایع‌ترین محل ایجاد آن قسمت **دیستال انگشتان دست و پا به‌خصوص زیر ناخن‌ها** می‌باشد. این ضایعات در پوست به شکل **ندول‌های سفت قرمز ـ آبی گرد و برجسته** تظاهر می‌کنند و در **زیر ناخن** به شکل **کانون‌هایی از خونریزی تازه** به نظر می‌آیند **(شکل ۹-۱).**

مثال: **کدام یک از تومورهای عروقی زیر از نوعی سلول عضلانی، صاف تغییر یافته به وجود می‌آید؟** (پرانترنی ـ اسفند ۸۶)

الف) همانژیوم غاری (کاورنو)　　ب) گلومانژیوم

ج) آنژیوسارکوم　　د) سارکوم کاپوزی

پاسخ: ب

اکتازی‌های عروقی

اکتازی‌های عروقی، شامل گروهی از ضایعات هستند که با **اتساع لوکالیزه عروق** مشخص می‌گردند. آنها نئوپلاسم حقیقی نمی‌باشند.

▪ **تلانژکتازی: تلانژکتازی به آنومالی مادرزادی یا اکتسابی عروق** از پیش تشکیل شده، گفته می‌شود؛ که ضایعات قرمز مجزا در پوست یا غشاهای مخاطی ایجاد می‌کنند.

■ خال شعله شمعی (Nevus flammus): شایع‌ترین شکل اکتازی است و معمولاً بر روی سر و گردن تشکیل می‌شود. این ضایعات مسطح بوده و از صورتی کم‌رنگ تا ارغوانی پررنگ متغیر می‌باشند.

شکل ویژه خال شعله شمعی، ماه گرفتگی (Port wine stain) است که ممکن است متناسب با رشد کودک، رشد کند. Port wine stain در مسیر توزیع عصب تری‌ژمینال، ممکن است با سندرم استورج - وبر، همراه باشد؛ که به آن آنژیوماتوز آنسفالوتری‌ژمینال گفته می‌شود. سندرم استورج وبر با توده‌های آنژیوماتوز وریدی در لپتومننژ کورتیکال و با ماه گرفتگی همان سمت صورت مشخص می‌گردد. این سندرم اغلب با عقب‌ماندگی ذهنی، حملات تشنجی، همی‌پلژی و کدورت‌های رادیولوژیک در جمجمه همراه می‌باشد.

نکته: مالفورماسیون‌های بزرگ عروقی در صورت، ممکن است بیانگر حضور مالفورماسیون‌های گسترده‌تر عروقی در کودکانی باشد که شواهدی از اختلالات ذهنی دارند.

■ تلانژکتازی عنکبوتی (Arterial spider): تلانژکتازی‌های عنکبوتی به صورت پهنه شعاعی از شریان‌ها و یا آرتریول‌های تا حدودی گشاد زیرپوستی به دور یک هسته مرکزی هستند. این ضایعه عروقی غیرنئوپلاستیک بوده و شاید دارای ضربان باشد. این ضایعه اغلب بر روی صورت، گردن یا قسمت فوقانی قفسه سینه تشکیل می‌شود و بالاترین شیوع آن در خانم‌های باردار و بیماران دچار سیروز کبدی است. ظاهراً میزان بالای استروژن در ایجاد آن نقش دارد.

■ تلانژکتازی خونریزی‌دهنده ارثی (بیماری اوسلر - وبر - راندو): تلانژکتازی‌ها از زمان تولد مشاهده گردیده و به طور وسیعی روی پوست، غشاهای مخاطی حفره دهان، راه‌های تنفسی، گوارشی و ادراری پخش گردیده‌اند. گاهی این ضایعات پاره شده و خونریزی از بینی، خونریزی گوارشی و هماچوری خطرناکی ایجاد می‌نمایند.

آنژیوماتوز باسیلری

اولین بار در افراد مبتلا به ایدز توصیف شد. آنژیوماتوز باسیلری، عفونت فرصت‌طلب در مبتلایان به نقص ایمنی می‌باشد که تظاهرات آن به صورت پرولیفراسیون عروقی در پوست، استخوان، مغز و سایر ارگان‌ها است. یک ضایعهٔ عروقی با ارتباط بسیار نزدیک به این ضایعه در کبد و طحال رخ می‌دهد که پلیوز باسیلری نامیده می‌شود. آنژیوماتوز باسیلری به علت باسیل‌های گرم منفی خانواده بارتونلا ایجاد می‌گردد.

■ اتیولوژی: دو نوع بارتونلا موجب این اختلال می‌شوند:

۱ - Bartonella henselae: عامل بیماری خراش گربه

۲ - Bartonella quintana: این ارگانیسم توسط شپش بدن انسان[1] منتقل می‌شود.

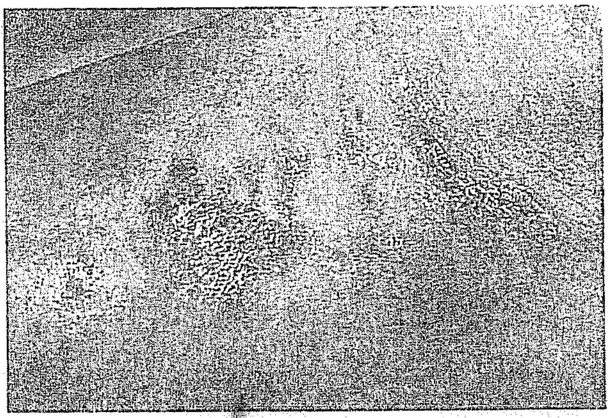
■ مورفولوژی: آنژیوماتوز باسیلری جلدی توسط پاپول‌ها و ندول‌های قرمز یا توده‌های زیرجلدی مدور مشخص می‌گردد. از نظر بافت‌شناسی، پرولیفراسیون مویرگ‌های دارای سلول‌های آندوتلیال اپی‌تلیوئیدی برجسته دارای آتیپی هسته‌ای و میتوز، مشاهده می‌شود. ضایعات شامل نوتروفیل‌های استرومایی، غبار هسته‌ای (Nuclear dust) و ماده گرانولار ارغوانی می‌باشد که به علت باکتری‌ها ایجاد گردیده است.

مثال: آقایی ۲۵ ساله با سابقه عفونت‌های مکرر کاندیدیایی به صورت برفک دهان با پاپول‌ها و ندول‌های متعدد قرمز رنگ در تنه به درمانگاه پوست مراجعه می‌کند. در بیوپسی انجام شده از این ضایعات تکثیر مویرگی مفروش با سلول‌های آندوتلیال برجسته با آتیپی هسته و میتوز دیده می‌شود. در استروما نوتروفیل‌های فراوان به همراه مواد غبار مانند هسته‌ای آمیخته با ماده گرانولر ارغوانی رنگ وجود دارد. تشخیص بیماری چیست؟ (پرانترنی - اسفند ۸۹)

الف) همانژیوم مویرگی — ب) سارکوم کاپوزی

ج) آنژیوسارکوم — د) آنژیوماتوز باسیلری

پاسخ: د



شکل ۱۰-۱. سارکوم کاپوزی در نمای Gross

تومورهای با درجه بدخیمی متوسط (بدخیمی بینابینی یا وخامت پایین)

سارکوم کاپوزی (Koposi's sarcoma)

تا قبل از ساخت داروهای ضدویروسی، سارکوم کاپوزی در مبتلایان به AIDS شایع بود. سارکوم کاپوزی در جمعیت‌های دیگر نادر است. ۴ نوع مختلف سارکوم کاپوزی عبارتند از:

۱ - سارکوم کاپوزی مزمن: با پلاک‌های قرمز تا ارغوانی در قسمت دیستال اندام تحتانی مشخص می‌گردد.

۲ - سارکوم کاپوزی مرتبط با پیوند

۳ - سارکوم کاپوزی مرتبط با ایدز (اپیدمیک): در $\frac{1}{4}$ یا بیشتر از مبتلایان به ایدز (به خصوص مردان همجنس باز) دیده می‌شود. در $\frac{1}{3}$ مبتلایان به سارکوم کاپوزی در نهایت بدخیمی ثانویه (اغلب لنفوم) رخ می‌دهد. هرپس ویروس انسانی نوع ۸ (HHV-8) در ضایعات سارکوم کاپوزی در مبتلایان به ایدز کشف گردیده است.

■ مورفولوژی: در سارکوم کاپوزی کلاسیک و نسبتاً خفیف آقایان مسن، سه مرحله زیر قابل ملاحظه است (شکل ۱۰-۱):

۱ - لکه (Patch)

۲ - پلاک

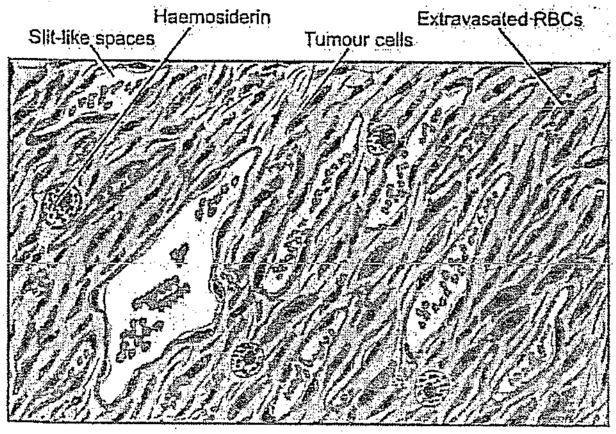
۳ - ندول

نکته: لکه‌ها (Patch) حاوی ماکول‌های منفرد یا متعدد صورتی، قرمز یا ارغوانی می‌باشند که اغلب در قسمت دیستال پاها دیده می‌شوند.

در بررسی میکروسکوپی تنها عروق خونی گشاد و نامنظم و زاویه‌دار (Angulated) مشاهده می‌گردند که توسط سلول‌های آندوتلیومی مفروش گردیده‌اند و همراه آنها یک انفیلتراسیون پراکنده لنفوسیت‌ها، پلاسموسیت‌ها و ماکروفاژها (گاهاً حاوی هموسیدرین) وجود دارد.

با گذشت زمان، ضایعات نوع کلاسیک به طرف پروگزیمال گسترش یافته و به پلاک‌های برجسته، بنفش‌رنگ و بزرگتری تبدیل می‌شوند. مجاری بزرگ عروق کنگره‌دار و متسع در درم به همراه تجمع سلول‌های دوکی (Spindle cell) از مشخصات دیگر سارکوم کاپوزی هستند. در مرحله بعدی ضایعات

1- Human body lice



شکل ۱۱-۱. سارکوم کاپوزی در نمای میکروسکوپی

ندولار (Nodular) ایجاد می‌شود. در مرحله پیشرفته عروق کوچک درز مانند (Slitlike Spaces) دیده می‌شود که حاوی ردیف‌های سلول‌های قرمز هستند (شکل ۱۱-۱).

نکته : مرحله ندولار، اغلب با درگیری غدد لنفاوی و احشاء همراه بوده و مخصوصاً در آفریقایی‌ها و بیماری‌های مرتبط با ایدز دیده می‌شود.

مثال: بیمار، مرد ۶۸ ساله‌ای است که با ضایعات متعدد قرمز ـ آبی در اندام تحتانی مراجعه کرده است که برخی برجسته و ندولر هستند. در بیوپسی و بررسی ریزبینی ضایعه، دستجاتی از سلول‌های دوکی در درم و زیرجلد که در لابه‌لای آنها به‌طور پراکنده عروق خونی کوچک شکاف مانند و گلبول قرمز خارج از عروق وجود دارند، دیده می‌شود. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۰)

الف) varicose ulceration
ب) kaposi's sarcoma
ج) capillary hemangioma
د) blue nevus

پاسخ: ب

مثال: مردی همجنس‌باز در مراحل پیشرفته عفونت با HIV دچار ضایعات عروقی مهاجمی در پوست و غشاهای مخاطی و غدد لنفاوی و ریه‌ها شده است. ضایعات دارای سلول‌های دوکی شکل آندوتلیالی هستند که می‌توانند مجاری عروقی بسازند. کدام ضایعه محتمل‌تر می‌باشد؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۸)

الف) سارکوم کاپوزی
ب) لنفوم غیرهوچکین
ج) آسپرژیلوس ریوی
د) سل ریوی

پاسخ: الف

تومورهای بدخیم عروقی

آنژیوسارکوم

آنژیوسارکوم‌ها، نئوپلاسم‌های آندوتلیالی بدخیمی هستند. این تومورها در هر دو جنس ایجاد می‌گردند و اغلب **بالغین مسن‌تر** را گرفتار می‌کنند. آنژیوسارکوم در تمام بدن یافت می‌شود، اما اغلب **پوست، بافت نرم، پستان و کبد** را گرفتار می‌کند.

آنژیوسارکوم‌های کبدی نادر بوده و با کارسینوژن‌های خاصی مرتبط می‌باشند که عبارتند از: **آرسنیک** (حشره‌کش‌های آرسنیکی)، **تورتراست** (ماده حاجب رادیواکتیو که قبلاً در رادیوگرافی به کار می‌رفت) و **پلی‌وینیل کلراید (PVC)**. شیوع بالای آنژیوسارکوم در بین کارگران صنایع PVC، تأییدکننده کارسینوژنز بودن PVC در انسان است. در مورد هر سه ماده یک **دوره نهفتگی طولانی‌مدت چندین ساله** بین مواجهه و ایجاد تومور وجود دارد.

نکته : آنژیوسارکوم ممکن است **چند سال پس از ماستکتومی رادیکال جهت درمان کانسر پستان**، بر روی زمینه لنفادم ایجاد شود.

نکته : آنژیوسارکوم به علت تشعشع و واردشدن جسم خارجی به بدن (ایاتروژنیک یا تصادفی) نیز ایجاد می‌گردد.

▣ **مورفولوژی:** آنژیوسارکوم به صورت ندول‌های متعدد قرمز، کوچک، با کناره‌های کاملاً واضح و بدون علامت تظاهر می‌یابند. در نهایت، اکثراً، به صورت **توده‌های بافتی گوشتی بزرگ قرمز ـ خاکستری ـ سفید رنگ** در می‌آیند. **تمام درجات تمایز در این تومورها ممکن است مشاهده شوند.** منشأ سلول‌های آندوتلیال توسط رنگ‌آمیزی با CD31 یا فاکتور فون‌ویلبراند نشان داده می‌شود.

نکته : آنژیوسارکوم، **تهاجم موضعی و گسترش متاستاتیک** دارد و اکثر مبتلایان پیش‌آگهی ضعیفی دارند بقای ۵ ساله بیماران حدود ۳۰٪ می‌باشد.

همانژیوپری‌سیتوم

منشأ این تومور **پری‌سیت‌هایی** است که به صورت طبیعی **دور مویرگ‌ها و ونول‌ها** قرار دارند. شایع‌ترین محل ایجاد همانژیوپری‌سیتوم، **اندام تحتانی به ویژه ران و خلف صفاق** می‌باشد. برای تأیید پری‌سیت بودن سلول‌ها می‌توان از **رنگ‌آمیزی‌های ویژه** استفاده نمود.

نکته : همانژیوپری‌سیتوم‌ها ممکن است **عود کنند. ۵۰٪ از این تومورها به ریه، استخوان و کبد** متاستاز می‌دهند.

یادداشت

۲

قلب

آنالیز آماری سؤالات فصل ۲

- درصد سؤالات فصل ۲ در ۱۵ سال اخیر: ۲٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱ـ تغییرات مورفولوژیک در انفارکتوس میوکارد در زمان‌های مختلف بعد از MI و به ویژه جدول ۱-۲، ۲ـ تب روماتیسمی حاد، ۳ـ پریکاردیت حاد، ۴ـ ریسک فاکتورهای بیماری‌های ایسکمیک قلب، ۵ـ میوکاردیت، ۶ـ انواع کاردیومیوپاتی

نارسایی قلبی

می‌توان نارسایی قلبی (نارسایی احتقانی قلب یا CHF) را براساس عامل ایجاد کننده به صورت زیر طبقه بندی کرد:

۱ ـ **نارسایی قلبی به علت اختلال عملکرد سیستولیک:** بیشتر موارد CHF از این انواع می‌باشد که عامل آن تخریب پیشرونده قدرت انقباضی میوکارد می‌باشد (بیشتر به علت بیماری ایسکمیک قلب یا هیپرتانسیون)

۲ ـ **نارسایی دیاستولیک قلبی:** در ۵۰-۲۰٪ بیماران عمل انقباضی قلب طبیعی است اما انبساط آن غیرطبیعی می‌باشد. این نوع CHF در افراد مسن‌تر و زنان که مبتلا به دیابت ملیتوس و هیپرتانسیون هستند، بیشتر مشاهده می‌شود.

۳ ـ CHF ناشی از نارسایی دریچه‌ای (به عنوان مثال در افراد مبتلا به آندوکاردیت)

۴ ـ نارسایی قلبی ناشی از اضافه بار مایع یا فشار

۵ ـ نارسایی قلبی با برون‌ده بالا (High output): که در موارد نادری، در اثر افزایش شدید نیاز به خون بافتی ایجاد می‌شود.

۶ ـ نارسایی قلبی می‌تواند در اثر از دست دادن خون یا فرآیندهای دیگری که بازگشت خون را به قلب مختل می‌کنند، ایجاد شود.

یادآوری: شایع‌ترین علت نارسایی قلب عبارتند از: بیماری‌های ایسکمیک قلب (IHD) و هیپرتانسیون.

سیستم قلبی ـ عروقی برای تطابق با کاهش قدرت انقباض میوکارد یا افزایش بار همودینامیکی، روش‌های مختلفی دارد که مهمترین آنها عبارتند از:

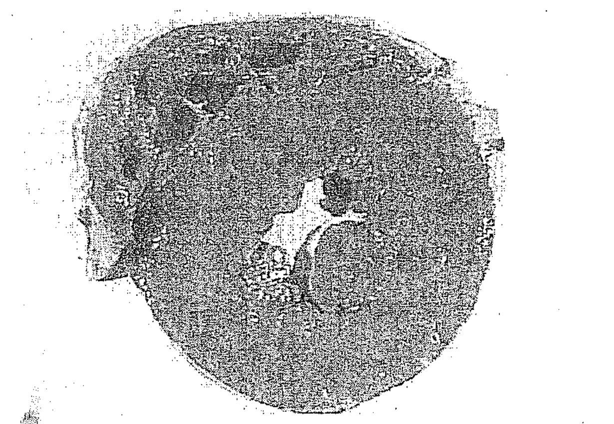
۱ ـ فعال سازی سیستم عصبی ـ هورمونی، شامل:

الف) آزادسازی نوروترانسمیتر نوراپی‌نفرین توسط سیستم سمپاتیک که موجب افزایش سرعت ضربان و قدرت انقباضی قلب و مقاومت عروقی می‌شود.

ب) فعال سازی سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون

ج) آزاد سازی پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP).

۲ ـ مکانیسم فرانک ـ استارلینگ: با پیشرفت نارسایی قلبی، فشار پایان دیاستولی افزایش می‌یابد و این سبب طویل شدن و کشیدگی هر یک از فیبرهای عضله قلبی می‌شود که نهایتاً منجر به افزایش حجم حفره قلبی می‌گردد و بر طبق رابطه فرانک ـ استارلینگ انقباض قوی‌تر شده، برون‌ده قلبی افزایش می‌یابد.



شکل ۱-۲. هیپرتروفی بطن چپ از نوع Concentric در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون طولانی‌مدت

۳ ـ تغییر ساختار میوکارد: شامل افزایش توده عضلانی (هیپرتروفی) با هدف افزایش توده بافت منقبض شونده می‌باشد. از آنجایی که میوسیت‌های قلبی افراد بالغ قادر به تکثیر شدن نمی‌باشد، برای انطباق با افزایش بار مزمن، هیپرتروفی سلول‌های عضلانی رخ می‌دهد.

در مواردی که حفره قلبی در معرض بار فشارهای خالص باشد (مانند فشار خون وتنگی دریچه‌ای)، هیپرتروفی به صورت افزایش قطر هر فیبر عضلانی مشخص می‌گردد. این الگوی رشد فیبرها منجر به ایجاد هیپرتروفی هم مرکز (Concentric) می‌گردد، که در آن ضخامت دیواره بطن‌ها افزایش می‌یابد، بدون این که افزایشی در اندازه حفره قلب ایجاد می‌شود. زمانی که قلب در معرض بار حجمی غیرطبیعی قرار می‌گیرد (مثل رگورژیتاسیون دریچه‌ای یا شانت‌های غیرطبیعی)، طول هر فیبر عضلانی نیز افزایش می‌یابد؛ این الگوی هیپرتروفی تحت عنوان هیپرتروفی خارج مرکزی (Eccentric) مطرح می‌گردد که به صورت افزایش سایز و ضخامت دیواره قلب مشخص می‌گردد (شکل ۱-۳).

▫ اتیولوژی: شایع‌ترین اتیولوژی‌های نارسایی قلبی سمت چپ عبارتند از: هیپرتانسیون سیستمیک، بیماری‌های دریچه آئورت یا میترال، بیماری ایسکمیک قلب و بیماری‌های اولیه میوکارد.

نکته: شایع‌ترین علت نارسایی قلبی سمت راست، نارسایی بطن چپ می‌باشد.

نکته: CHF سمت راست همچنین در بیماران دچار بیماری‌های پارانشیم ریه و یا سیستم عروقی ریوی (کورپولمونل) و بیماران دچار بیماری اولیه دریچه تری‌کوسپید یا پولمونر نیز دیده می‌شود.

نارسایی سمت چپ قلب

عوارض مورفولوژیک و بالینی CHF سمت چپ در اثر موارد زیر ایجاد می‌شود:

۱ ـ تجمع خون در گردش خون ریوی و ۲ ـ کاهش فشار و جریان خون محیطی.

▫ مورفولوژی: تغییرات مورفولوژیک عبارتند از:

۱ ـ بطن چپ معمولا هیپرتروفیه و دیلاته است. معمولاً تغییرات غیر اختصاصی هیپرتروفی و فیبروز در میوکارد مشاهده می‌شود.

۲ ـ بزرگی ثانویه دهلیز چپ و فیبریلاسیون دهلیزی که از آن ناشی می‌شود (انقباض دهلیزی ناهماهنگ و بی‌نظم)، می‌تواند موجب کاهش حجم ضربه‌ای یا استاز خونی و تشکیل ترومبوز شود (به خصوص در Appendage دهلیزی). دهلیز دارای فیبریلاسیون همراه با افزایش خطر انفارکتوس مغزی ناشی از آمبولی می‌باشد.

۳ ـ تأثیرات خارج قلبی نارسایی سمت چپ قلب بیشتر از همه در ریه‌ها رخ می‌دهد. افزایش فشار وریدهای ریوی به سمت عقب (مویرگها) پس زده می‌شود و

موجب احتقان و ادم ریوی می‌شود، ریه‌ها در این شرایط سنگین و باتلاقی (Boggy) می‌گردند.

۴ ـ تظاهرات هیستولوژیک عبارتند از: مایع ترانسودایی بینابینی و دور عروقی، ادم دیواره آلوئولی و ادم داخل آلوئولی، نشت مویرگی، موجب تجمع اریتروسیت‌های حاوی هموگلوبین شده که توسط ماکروفاژها بلعیده می‌شوند. داخل ماکروفاژها، هموگلوبین تبدیل به هموسیدرین می‌گردد.

نکته : ماکروفاژهای حاوی هموسیدرین در آلوئول‌ها، سلول‌های نارسایی قلبی نامیده می‌شوند و وجود آنها حاکی از ادم ریوی قلبی می‌باشد.

▫ علائم بالینی: زودرس‌ترین و بارزترین علامت بالینی نارسایی بطن چپ، تنگی نفس است. یک شکایت شایع دیگر سرفه است که علت آن تراوش مایع به داخل فضاهای پر از هوا می‌باشد. با پیشرفت اختلال عملکرد قلبی، بیماران درحالت دراز کشیده، تنگی نفس پیدا می‌کنند (Orthopnea). علامت دیگر، تنگی نفس گهگیر شبانه است (Paroxysmal nocturnal dyspnea) که ناگهان بیمار را از خواب بلند می‌کند و با تنگی نفس تا حد خفگی همراه است. دیگر تظاهرات نارسایی بطن چپ عبارتند از: بزرگی قلب، تاکیکاردی، وجود S_3 (صدای سوم قلب) و رال‌های ترم در قاعده ریه و فیبریلاسیون دهلیزی.

نکته : ارتوپنه با نشستن یا ایستادن بهتر می‌شود. به همین دلیل بیماران اکثراً در وضعیت نشسته می‌خوابند.

نارسایی سمت راست قلب

نارسایی سمت راست قلب اکثراً در اثر نارسایی سمت چپ ایجاد می‌شود. هر گونه افزایش فشار در گردش خون ریوی موجب افزایش بار سمت راست قلب می‌شود.

نارسایی سمت راست قلب، به تنهایی، شیوع کمتری دارد و در موارد زیر رخ می‌دهد: ۱ ـ بیماری داخلی پارانشیم ریه و / یا عروق ریوی که منجر به هیپرتانسیون ریوی می‌شود (قلب ریوی یا Cor Pulmonale). ۲ ـ وجود اختلال دریچه پولمونر یا تری‌کوسپید، ۳ ـ بیماری مادرزادی قلب با شانت راست به چپ.

نکته : در نارسایی خالص سمت راست قلب، احتقان ریوی در کمترین حد خود است، در حالی که احتقان وریدهای سیستمیک و پورت بارز است (برخلاف نارسایی نیمه چپ).

▫ مورفولوژی

۱ ـ کبد و سیستم پورتی: معمولاً اندازه و وزن کبد افزایش می‌یابد (هپاتومگالی احتقانی). در برش کبد، احتقان پاسیو بارز مشاهده می‌شود که الگوی جوز هندی (Nutmeg) نامیده می‌شود. مراکز محتقن و قرمز لوبول‌های کبدی با مناطق حاشیه‌ای کم رنگ‌تر و گاهی چربی احاطه شده‌اند. در بعضی موارد، خصوصاً وقتی نارسایی سمت چپ قلب نیز وجود دارد، هیپوکسی مرکزی شدید موجب نکروز مرکز لوبولی (Centrilobular) همراه با احتقان سینوزوییدی می‌شود.

نکته : نمای جوز هندی (Nutmeg) در احتقان پاسیو مزمن کبد، متعاقب نارسایی سمت راست قلب دیده می‌شود.

نکته : نارسایی قلبی شدید طولانی مدت ممکن است موجب فیبروز فضاهای مرکزی کبد شود که سیروز قلبی نامیده می‌شود.

الف) نارسایی نیمه راست قلب موجب افزایش فشار ورید پورت و شاخه‌های آن نیز می‌شود. ممکن است در بررسی میکروسکوپی، اتساع سینوزوییدی شدید مشاهده می‌شود.

ب) احتقان باعث ایجاد طحال بزرگ و سفت می‌شود که وزن آن می‌تواند به ۳۰۰ تا ۵۰۰ گرم برسد.

ج) ادم مزمن دیواره روده می‌تواند سبب اختلال جذب مواد معدنی شود.

د) ممکن است تجمع ترانسودا در فضای پریتوئن موجب آسیت شود.

۲ ـ فضاهای پریکاردیال و پلورال: امکان تجمع مایع در فضاهای پلورال (به خصوص سمت راست) و فضای پریکاردیال (افیوژن‌ها) وجود دارد.

الف) وجود ادم ریوی حاکی از نارسایی سمت چپ قلب می‌باشد، در حالی که پلورال افیوژن هم در نارسایی سمت راست و هم نارسایی سمت چپ قلب مشاهده می‌شود.

ب) پلورال افیوژن به صورت تیپیک، می‌تواند از ۱۰۰ml تا یک لیتر متغیر باشد و می‌تواند موجب آتلکتازی نسبی ریه مبتلا شود.

ج) برخلاف ادم التهابی، مایع ادم در نارسایی احتقانی قلب، پروتئین کمی دارد.

۳ ـ بافت‌های زیرپوستی: ادم محیطی قسمت‌های اتکایی بدن (Dependent)، خصوصاً مچ پا (Pedal) و ادم قدام تیبیا، نشانه اصلی (Hallmark) نارسایی سمت راست قلب می‌باشد. در بیماراتی که به صورت مزمن در بستر هستند، ممکن است ادم بیشتر در ناحیه ساکروم (Presacral) وجود داشته باشد.

نکته : به ادم ژنرالیزه شدید آنازارکا (Anasarca) گفته می‌شود.

▫ تظاهرات بالینی: نارسایی خالص سمت راست قلب علائم تنفسی بسیار کمی ایجاد می‌کند. موارد زیر در نارسایی سمت راست قلب مشاهده می‌شوند:

۱ ـ احتقان وریدی سیستمیک و ورید پورت، ۲ ـ بزرگی کبد و طحال، ۳ ـ ادم محیطی، ۴ ـ افیوژن پلورال، ۵ـ آسیت

نکته : با پیشرفت CHF، در اثر کاهش جریان خون بافتی، بیماران دچار سیانوز و اسیدوز شدید می‌گردند.

بیماری‌های مادرزادی قلب

مقدمه و اطلاعات کلی

به نکات زیر در مورد بیماری‌های قلبی توجه کنید:

۱ ـ بیشتر این اختلالات در هفته ۳ تا ۸ حاملگی ایجاد می‌شوند (زمان تکامل عناصر قلبی ـ عروقی).

۲ ـ میزان بروز این بیماری‌های حدود ۱٪ می‌باشد، میزان بروز در نوزادان پره‌ماچور، و مرده بیشتر است. بیماری قلبی مادرزادی، شایع‌ترین نوع بیماری قلبی در کودکان می‌باشد.

۳ ـ هر چند می‌توان توسط جراحی اختلالات همودینامیک را اصلاح نمود، ممکن است قلب ترمیم شده به وضعیت کاملاً طبیعی بازنگردد. هیپرتروفی میوکارد و تغییرات ساختمانی قلب که به علت بیماری ایجاد شده‌اند می‌توانند غیرقابل برگشت باشند. اگرچه این تغییرات در ابتدا تطابقی هستند، می‌توانند موجب بروز دیررس آریتمی‌ها، ایسکمی یا اختلال عملکرد میوکارد شوند (گاهی سالها پس از جراحی).

▫ پاتوژنز: در ۹۰٪ موارد بیماری‌های قلبی مادرزادی، علت بروز بیماری نامشخص است. عواملی که در ایجاد این بیماری‌ها دخالت دارند به دو دسته و تقسیم می‌شوند:

۱ ـ عوامل محیطی مانند سرخجه مادرزادی.

۲ ـ ژنتیک: میان برخی ناهنجاری‌های کروموزومی (مانند تریزومی ۲۱،۱۸،۱۵،۱۳ و سندرم ترنر) و بیماری‌های مادرزادی قلب ارتباط وجود دارد.

▫ ژنتیک: در مورد نقش ژنتیک در بیماری‌های مادرزادی قلب به نکات زیر توجه کنید:

۱ ـ موتاسیون در فاکتور نسخه برداری TBX5 باعث ایجاد اختلال در سپتوم دهلیزی و بطنی می‌شود که در سندرم Holt Oram مشاهده می‌شود.

۲ ـ موتاسیون در فاکتور نسخه برداری NKX2.5 با نقایص ایزوله سپتوم دهلیزی (ASD) همراه می‌باشد.

۳ ـ ژن‌های واقع بر روی کروموزوم ۲۲ نقش مهمی در تشکیل کونوترونکوس، قوس‌های برانکیال و صورت انسان دارند. نقایص ایجاد شده توسط حذف‌های کروموزومی 22q11/2 عبارتند از: الف) ۵۰-۱۵٪ از اختلالات مجرای خروجی، ب) آنومالی‌های تکاملی قوس چهارم برانکیال، ج) آنومالی ساختارهای مشتق شده از بن بست حلقی سوم و چهارم که منجر به هیپوپلازی پاراتیروئید و تیموس و در نتیجه اختلال ایمنی ناشی از آن (سندرم دی ژرژ) و هیپوکلسمی می‌شود.

شانت‌های چپ به راست

شانت‌های چپ به راست شایع‌ترین مالفورماسیون‌های مادرزادی قلب هستند و شامل ASD، VSD و **مجرای شریانی باز** (PDA) می‌باشند.

۱ ـ ASD به صورت تیپیک همراه با **افزایش حجم ریوی** می‌باشد، در حالی که VSD و مجرای شریانی باز **هم جریان خون و هم فشار آن را افزایش** می‌دهند.

۲ ـ **سیانوز** تظاهر زودرس این نقایص نیست ولی می‌تواند به صورت دیررس رخ دهد.

۳ ـ معکوس شدن شانت چپ به راست که موجب ورود خون غیراکسیژنه قلب راست به داخل جریان خون سیستمیک می‌شود، **سندرم آیزن منگر** گفته می‌شود.

▣ ASD: سه نوع ASD وجود دارد. شایع‌ترین آنها ASD **سوراخ ثانویه** (Ostium secundum) (۹۰٪) می‌باشد. ASD **سوراخ اولیه** (Ostium primum) (۵٪) اغلب با مالفورماسیون‌های دریچه‌های میترال و تریکوسپید همراهی دارد. ASD **سینوس وریدی** (Sinus venous) (۵٪) نزدیک محل ورود **ورید اجوف فوقانی** قرار گرفته است و با موتاسیون NKX2.5 همراه است.

۱ ـ ASD **سوراخ ثانویه** به شکل نقصی ظریف در مجاورت **سوراخ بیضی** دیده می‌شود و ASD سوراخ اولیه در **تحتانی‌ترین قسمت دیواره دهلیزی** ایجاد می‌شود و به **دریچه‌های میترال و تریکوسپید** گسترش می‌یابد.

۲ ـ ASD شایع‌ترین نقص مادرزادی قلبی **در بالغین** می‌باشد زیرا اکثر VSDها به طور خودبه خود (که **در بدو تولد شایع‌تر** هستند) بسته می‌شوند.

۳ ـ کمتر از ۱۰٪ از مبتلایان به ASD اصلاح نشده، دچار **هیپرتانسیون ریوی** می‌شوند (به علت **افزایش مقاومت عروق ریوی**).

▣ VSD: شایع‌ترین آنومالی مادرزادی قلب است و در ۹۰٪ از موارد در **بخش غشایی سپتوم بین بطنی** ایجاد می‌شود. اگر با شانت بزرگ چپ به راست همراه باشد، موجب **دیلاتاسیون و هیپرتروفی بطن راست** می‌گردد. **هیپرتانسیون ریوی** به طور شایع رخ می‌دهد.

۱ ـ VSD شایع‌ترین آنومالی مادرزادی قلبی **در بدو تولد** می‌باشد اما چون بسیاری از VSDهای کوچک در دوران کودکی بسته می‌شوند. میزان VSD **در بالغین** نسبت به ASD کمتر است.

۲ ـ نقص دیواره بطنی (VSD) شایع‌ترین آنومالی مادرزادی قلب است.

۳ ـ ۹۰٪ نقص‌های جداری در VSD در **قسمت غشایی سپتوم بین بطنی** می‌باشد.

۴ ـ VSD ۳۰٪ موارد به صورت منفرد روی می‌دهد ولی اغلب با دیگر آنومالی‌های قلبی همراه است.

۵ ـ VSDهای بزرگ موجب ایجاد یک شانت شدید چپ به راست شده و غالباً با بالا بردن **فشار خون ریوی و نارسایی احتقانی قلب** دچار عارضه می‌گردند.

۶ ـ در مبتلایان به VSD کوچک یا متوسط به دلیل ایجاد ضایعات جهنده (Jet Lesions) در بطن راست، خطر ایجاد **آندوکاردیت عفونی** افزایش می‌یابد.

▣ PDA: بسته شدن مجرای شریانی معمولا در شیرخوارانی که دچار هیپوکسی می‌باشند (به دلیل **دیسترس تنفسی یا بیماری قلبی**)، دیرتر از حد معمول رخ می‌دهد. این مجرا غالبا از شریان ریوی چپ منشاء می‌گیرد و بعد از مبدا شریان ساب کلاوین چپ به آئورت می‌پیوندد.

۱ ـ به دلیل افزایش بار حجمی قلب، اتساع دهلیز و بطن چپ و شریان‌های ریوی پروگزیمال رخ می‌دهد.

۲ ـ با ایجاد هیپرتانسیون ریوی، آترواسکلروز در شریانهای ریوی دیده می‌شود و اتساع و هیپرتروفی نیمه راست قلب بوقوع می‌پیوندد.

۳ ـ در PDA یک **سوفل ماشینی** (Machinery) شنیده می‌شود.

۴ ـ PDA ۷٪ بیماری‌های مادرزادی قلبی را تشکیل می‌دهد. ۹۰٪ موارد PDA به صورت **ایزوله** رخ می‌دهند.

۵ ـ در **آترزی دریچه آئورت یا پولمونری**، PDA تنها مسیر برقرار ماندن جریان خون سیستمیک یا پولمونری می‌باشد. بنابراین باز نگه داشتن آن توسط پروستاگلاندین E حیاتی است.

شانت‌های راست به چپ

این بیماری‌ها با ایجاد سیانوز در بدو تولد یا مدتی کوتاه بعد از تولد مشخص می‌شوند. دو مورد از مهمترین این بیماری‌ها عبارتند از: **تترالوژی فالو و جابه‌جایی عروق بزرگ**

۱ ـ علائم بالینی همراه با سیانوز شدید و طولانی عبارتند از: **الف) کلابینگ نوک انگشتان (استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک) و ب) پلی سیتمی**

۲ ـ شانت‌های راست به چپ به آمبولی‌های وریدی اجازه می‌دهند که ریه‌ها را بای پس کنند و مستقیما وارد گردش خون سیستمیک شوند **(آمبولی پارادوکسیکال)**

▣ **تترالوژی فالو**: ۵٪ از تمام آنومالی‌های مادرزادی قلب را تشکیل می‌دهد و **شایع‌ترین** علت بیماری سیانوتیک مادرزادی قلب است.

۱ ـ **تترالوژی فالو شایع‌ترین علت بیماری سیانوز دهنده مادرزادی** قلب است.

۲ ـ قلب چکمه‌ای شکل (Boot shaped) در تترالوژی فالو مشاهده می‌شود که ناشی از **هیپرتروفی بطن راست** می‌باشد.

۳ ـ ۴ جزء تترالوژی فالو عبارتند از: **۱) VSD، ۲) قرار گرفتن ریشه آئورت بر روی VSD، ۳) انسداد خروجی بطن راست و ۴) هیپرتروفی بطن راست.**

۴ ـ وجود PDA یا ASD به همراه تترالوژی فالو باعث می‌شود تا علایم بیمار کمتر باشد.

۵ ـ عواقب همودینامیکی تترالوژی فالو عبارتند از: **شانت راست به چپ، کاهش جریان خون ریه‌ها و افزایش جریان خون آئورت.**

۶ ـ شدت شانت و سیانوز بیمار به میزان **انسداد مجرای خروجی بطن راست** بستگی دارد.

۷ ـ به دلیل شانت راست به چپ، بیماران مستعد ابتلاء به **آندوکاردیت عفونی، آمبولی‌های سیستمیک و آبسه‌های مغز** می‌باشند.

مثال: شیرخواری از بدو تولد دچار سیانوز بوده است. در بررسی‌های به عمل آمده مشخص شده است که: ۱ـ در قلب وی نقص دیوارهٔ بین بطنی وجود دارد، ۲ـ خروج خون از طریق بطن راست به شریان ریوی مختل است و هیپرتروفی بطن راست وجود دارد، کدام یک از تشخیص‌های زیر محتمل‌تر است؟

(پرانترنی ـ شهریور ۸۱)

الف) تترالوژی فالو

ب) مجرای شریانی باز (Patent ductus arteriosus)

ج) کوارکتاسیون آئورت

د) جابجایی عروق بزرگ

پاسخ: الف

▣ **جابه‌جایی شریان‌های بزرگ**: جابه‌جایی شریان‌های بزرگ (TGA) عبارت است از: **ارتباط نادرست بطن‌ها با خروجی عروقی خودشان**. در این بیماری، آئورت از بطن راست و شریان ریوی از بطن چپ منشاء می‌گیرد. ارتباطات دهلیزی ـ بطنی طبیعی هستند، دهلیز راست به بطن راست اتصال داشته و دهلیز چپ به داخل بطن چپ تخلیه می‌شود.

۱ ـ در TGA گردش خون سیستمیک و پولمونری از هم جدا هستند که این حالت با حیات منافات دارد، مگر اینکه **یک شانت برای مخلوط شدن خون و تحویل خون اکسیژنه به آئورت** وجود داشته باشد.

۲ ـ بیماران مبتلا به TGA که یک VSD دارند (۳۵٪ موارد)، دارای **یک شانت تقریباً پایدار** هستند.

۳ ـ افراد دچار TGA با تنها یک فورامن بیضی باز یا PDA (۶۵٪ موارد)، **شانت ناپایداری** دارند که می‌تواند بسته شود. در این موارد نیاز به **مداخله جراحی** در روزهای اول زندگی می‌باشد.

۴ ـ در افراد مبتلا به TGA، **هیپرتروفی بطن راست** مشاهده می‌شود زیرا به عنوان بطن سیستمیک عمل می‌کند و متعاقباً **آتروفی بطن چپ** رخ می‌دهد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۵ ـ **سیانوز زودرس** تظاهر اصلی بیماری است و پیش آگهی نوزادان به میزان **شانت، شدت هیپوکسی بافتی و قدرت بطن راست** در حفظ فشار سیستمیک بستگی دارد.

۶ ـ تزریق **پروستاگلندین** E_2 جهت درمان این بیماران استفاده می‌گردد.

ضایعات انسدادی

انواع ضایعات انسدادی جریان خون عبارتند از: **۱) انسداد در سطح دریچه‌های قلبی، ۲) انسداد در عروق بزرگ، ۳) انسداد در حفرات قلب (مانند استنوز زیر دریچه پولمونری در تترالوژی فالوت).**

کوارکتاسیون آئورت

▣ مشخصات: کوارکتاسیون آئورت (باریک شدگی یا تنگی)، یک آنومالی ساختمانی تقریباً شایع می‌باشد و مهمترین بیماری انسدادی مادرزادی قلب می‌باشد. مردان دو برابر زنان تحت تاثیر قرار می‌گیرند.

نکته: زنان مبتلا به **سندرم ترنر** معمولاً کوارکتاسیون آئورت دارند.

▣ انواع: دو نوع کلاسیک کوارکتاسیون آئورت شرح داده شده‌اند که عبارتند از:

۱ ـ نوع **نوزادان** که در آن **هیپوپلازی قوس آئورت در پروگزیمال یک PDA** وجود دارد.

۲ ـ نوع **بالغین** که در آن یک چین خوردگی لبه مانند (Ridgelike) مشخص آئورت، درست در مقابل لیگامان شریانی و دیستال به قوس عروقی وجود دارد.

▣ بیماری‌های همراه: ممکن است کوارکتاسیون آئورت به صورت یک نقص مجزا رخ دهد اما در بیش از ۵۰٪ موارد همراه بااختلالات زیر می‌باشد: **دریچه آئورت دولتی، استنوز مادرزادی دریچه آئورت، ASD، VSD یا رگورژیتاسیون میترال.**

نکته: در بعضی موارد، **آنوریسم بری در حلقه ویلیس** همراه با کوارکتاسیون آئورت وجود دارد.

▣ مورفولوژی: کوارکتاسیون آئورت به دو نوع **پره داکتال و پست داکتال** تقسیم می‌شود که نوع اخیر شایع‌تر می‌باشد.

۱ ـ کوارکتاسیون پره داکتال یا نوع شیرخوارگی با **باریک شدگی قسمتی از آئورت** مشخص می‌شود که **بین شریان ساب کلاوین چپ و محل ورود مجرای شریانی** قرار گرفته است. در این حالت مجرای شریانی غالبا باز بوده و خون را به آئورت دیستال تحویل می‌دهد. بنابراین قلب راست خونرسانی به بدن را به عهده گرفته، **حفرات سمت راست قلب متسع و هیپرتروفیک می‌شوند و شریان ریوی نیز اتساع پیدا می‌کند.**

۲ ـ نوع پست داکتال که **شایع‌تر** می‌باشد بیشتر در **بزرگسالان** رخ می‌دهد. در این نوع، آئورت در محل **لیگامان شریانی**، باریک می‌شود. در این حالت مجرای شریانی بسته است. پروگزیمال به کوارکتاسیون، قوس آئورت و شاخه‌های آن **متسع** می‌شوند و در افراد مسن‌تر حاوی **آترواسکلروز** می‌باشند. بطن چپ دچار **هیپرتروفی** می‌شود.

▣ علائم بالینی: تظاهرات بالینی به **شدت باریک شدگی و میزان باز بودن مجرای شریانی** بستگی دارد.

۱ ـ مشخصه کوارکتاسیون آئورت نوع پره داکتال همراه با PDA، **سیانوز موضعی تحتانی بدن** می‌باشد و این بیماران بدون تصحیح جراحی قادر به ادامه حیات نخواهند بود.

۲ ـ کوارکتاسیون پست داکتال بدون PDA معمولاً **بدون علامت** بوده و ممکن است تا زمان بزرگسالی تشخیص داده نشوند.

۳ ـ در کوارکتاسیون پست داکتال مجرای شریانی بسته و نوع پره داکتال باز می‌باشد.

۴ ـ در کوارکتاسیون پست داکتال، **بطن چپ هیپرتروفیک** و در نوع پره داکتال، **حفرات سمت راست قلب هیپرتروفیک و دیلاته** هستند.

نکته‌ای بسیار مهم: نمای بریدگی دنده‌ها (Notching) ویژگی اصلی کوارکتاسیون آئورت می‌باشد.

بیماری‌های ایسکمیک قلب (IHD)

عدم تعادل بین خونرسانی قلب (Supply) و نیاز میوکارد به اکسیژن (Demand) موجب بیماری‌های ایسکمیک قلب می‌شوند. ایسکمی می‌تواند به علل زیر باشد:

۱ ـ کاهش جریان خون به علت آترواسکلروز (شایع‌ترین علت)

۲ ـ افزایش نیاز به اکسیژن: مثل بالا رفتن سرعت ضربان قلب و یا هیپرتانسیون

۳ ـ کاهش ظرفیت حمل اکسیژن: نظیر آنمی یا مسمومیت با Co

نکته: **آترواسکلروز** شایع‌ترین علت **بیماری‌های ایسکمیک قلب (IHD)** است.

▣ انواع: چهار سندرم اصلی بالینی IHD عبارتند از:

۱ ـ **آنژین صدری (درد قفسه سینه)** که در آن ایسکمی موجب ایجاد درد می‌شود ولی به میزانی نیست که موجب مرگ میوکارد شود. انواع آنژین عبارتند از: **۱) درد پایدار** (Stable angina) که پس از میزان مشخصی از فعالیت بروز می‌کند. **۲) درد متغیر یا پرینزمتال** که می‌تواند به علت اسپاسم رگ باشد، **۳) درد ناپایدار** (Unstable angina) که به مرور زمان با میزان کمتری از فعالیت یا حتی در استراحت بروز می‌کند.

۲ ـ انفارکتوس میوکارد حاد (MI) که در آن شدت و مدت ایسکمی به میزانی است که موجب مرگ عضله قلبی می‌شود.

۳ ـ **IHD مزمن** که عبارت است از **نارسایی قلبی (عدم جبران قلبی) پیشرونده متعاقب MI**

۴ ـ **مرگ قلبی ناگهانی** (SCD) که می‌تواند در اثر **آریتمی کشنده** متعاقب ایسکمی میوکارد ایجاد شود.

نکته: سندرم حاد کرونری (Acute coronary syndrome) به ۳ مورد زیر اشاره دارد:

۱ ـ آنژین Unstable

۲ ـ انفارکتوس میوکارد حاد

۳ ـ مرگ قلبی ناگهانی (SCD)

▣ اپیدمیولوژی: میزان مرگ‌ومیر در اثر IHD در آمریکا ۵۰٪ کاهش یافته است. علل کاهش مرگ و میر ناشی از IHD عبارتند از:

۱) شناخت ریسک فاکتورهای ایجادکننده آترواسکلروز

۲) مداخلاتی که انجام می‌گیرند مانند ترک سیگار، درمان هیپرتانسیون و دیابت و کاهش کلسترول

۳) پیشرفت‌های درمانی و تشخیصی که به میزان کمتری تأثیر دارند.

▣ پاتوژنز: IHD در اثر کافی نبودن جریان خون کرونری نسبت به نیاز میوکارد رخ می‌دهد. این حالت می‌تواند در اثر ترکیبی از موارد زیر رخ دهد: **الف) انسداد آترواسکلروتیک شریان کرونر که از قبل وجود داشته است و ب) ترومبوز و / یا اسپاسم عروقی جدید که اضافه می‌شود.**

۱ ـ بیماری‌های ایسکمیک قلب هنگامی علامتدار می‌شوند که تنگی با کاهش **۷۵-۷۰٪ یا بیشتر از قطر رگ (تنگی بحرانی)**[1] همراه باشد.

۲ ـ تنگی به میزان **۹۰٪** می‌تواند در حالت استراحت نیز موجب جریان کرونری ناکافی شود.

۳ ـ ممکن است تنگی آترواسکلروتیک فقط در یک شریان کرونری اپیکاردیال اصلی روی دهد و یا دو تا سه عدد از شریانهای زیر همزمان درگیر شوند: **۱) شریان قدامی نزولی چپ (LAD)، ۲) سیر کومفلکس چپ (LCX) و ۳) شریان کرونری راست.**

◙ نقش تغییر حاد پلاک: این تغییرات که **سندرم کرونری حاد** نامیده می‌شوند، به علت **پارگی پلاک** رخ می‌دهند. تعادل **میان سنتز و تجزیه کلاژن**، قدرت و پایداری پلاک را تعیین می‌کند.

1- Critical Stenosis

● نقش التهاب: التهاب در تمام مراحل آترواسکلروز نقش اساسی دارد و مراحل آن عبارتند از: ۱) شروع آترواسکلروز با تعامل میان سلول‌های آندوتلیال و لکوسیت‌های در حال گردش، ۲) تجمع و فعال‌سازی T-Cellها و ماکروفاژها، ۳) تحریک تکثیر سلول‌های عضله صاف با میزان متغیری از ساخت ماتریکس خارج سلولی (ECM) بر روی هسته آتروماتوز ساخته شده از لیپید، کلسترول و دبری‌های نکروتیک، ۴) ترشح متالوپروتئینازها و از بین رفتن پایداری پلاک آترواسکلروتیک.

● نقش ترومبوز: ترومبوز مرتبط با پلاک پاره شده دارای نقش مهمی در پاتوژنز سندرم کرونری حاد می‌باشد.

● نقش انقباض عروقی (وازواسپاسم): انقباض عروقی مستقیماً قطر مجرای رگ را کاهش می‌دهد و با افزایش نیروهای مکانیکی برش دهنده موضعی، می‌تواند موجب پارگی پلاک شود.

● فرآیندهای پاتولوژیک دیگر: این فرآیندها عبارتند از: ۱) آمبولی‌هایی که از وژتاسیون‌های دریچه‌ای منشاء می‌گیرند، ۲) واسکولیت کرونری، ۳) هیپوتانسیون سیستمیک، ۴) هیپرتروفی میوکارد.

مثال: بیماری که مدت‌ها دچار آنژین صدری پایدار بوده، به طور ناگهانی از زیاد شدن تعداد دفعات، شدت و مدت دردهای قفسه‌سینه شکایت می‌نماید. کدامیک از موارد زیر به عنوان علت تشدید علایم وی کمتر مطرح می‌شود؟ (پرانترنی - اسفند ۸۷)

الف) شکاف و خونریزی داخل پلاک آتروم ب) وازواسپاسم
ج) واسکولیت عروق کرونر د) بروز لخته جدید بر روی پلاک

پاسخ: ج

آنژین صدری

آنژین صدری عبارت است از: درد متناوب قفسه صدری که به علت ایسکمی موقتی برگشت‌پذیر میوکارد بوجود می‌آید. آنژین صدری به سه صورت زیر است:

۱ - **آنژین پایدار یا تیپیک (Stable Angina):** به صورت تنگی آترواسکلروتیک است و هنگام فعالیت و تاکی کاردی دیده می‌شود. به درد دوره‌ای قفسه صدری گفته می‌شود که به دنبال فعالیت یا دیگر استرس‌ها بوجود می‌آید. درد به صورت فشارنده در پشت استرنوم بوده که گاهاً به بازو یا فک چپ انتشار پیدا می‌کند. این نوع آنژین صدری اغلب با یک تنگی ثابت آترواسکلروزی (معمولا به میزان ۷۵٪ یا بیشتر) در یک یا چند شریان کرونر همراه است.

۲ - **آنژین واریانت یا پرینزمتال (Prinzmetal):** در حالت استراحت پدید می‌آید و علت آن اسپاسم (انقباض) عروق کرونر است. آنژینی است که در موقع استراحت روی می‌دهد اگرچه آنژین پرینزمتال با اسپاسم شریان کرونر در جوار یک پلاک آترواسکلروزی همراه است ولیکن ممکن است عروق طبیعی را نیز تحت تاثیر قرار دهد. علت اسپاسم‌ها ناشناخته است و اما به داروهای گشاد کننده عروقی (وازودیلاتورها) پاسخ می‌دهند.

۳ - **آنژین ناپایدار (Unstable Anginn):** درد شدید افزایش یابنده است که علامت ایسکمی است و بدترین نوع درد قفسه صدری است. با افزایش شیوع دردهای آنژینی مشخص می‌شود حملات با فعالیت کمتر واغلب شدیدتر و طولانی‌تر از دوره‌های آنژین صدری پایدار هستند.

انفارکتوس میوکارد (MI)

■ **اپیدمیولوژی:** MI که تحت عنوان حمله قلبی یا Heart attack نیز شناخته می‌شود، عبارت است از ایجاد یک منطقه نکروز عضله قلبی که در اثر ایسکمی ایجاد شده است. $\frac{1}{3}$ از افرادی که دچار انفارکتوس میوکارد می‌شوند، می‌میرند (۵۰٪ از مرگ‌ها قبل از رسیدن به بیمارستان رخ می‌دهد).

۱ - علت زمینه‌ای اصلی IHD، آترواسکلروز می‌باشد، بنابراین میزان بروز MI با افزایش سن و وجود ریسک فاکتورهایی مانند هیپرتانسیون، سیگار کشیدن و دیابت افزایش می‌یابد.

۲ - نژاد سیاه و سفید به صورت یکسان مبتلا می‌شوند.

۳ - تفاوت مردان در معرض خطر بسیار بیشتری از زنان قرار دارند ولی این تفاوت با افزایش سن کم می‌شود. زنان در دوره باروری، به صورت قابل توجهی در برابر MI مصونیت دارند. با یائسه شدن زنان و کاهش ترشح استروژن، آترواسکلروز کرونری شدید می‌شود.

■ **پاتوژنز:** اکثر موارد MI در اثر ترومبوز حاد شریان کرونری ایجاد می‌شوند. در بیشتر موارد، پارگی پلاک آترواسکلروتیک باعث تشکیل ترومبوز می‌شود. انقباض عروق و/ یا تجمع پلاکت‌ها از عوامل پیشرونده هستند ولی ندرتاً تنها علت انسداد می‌باشند.

یادآوری: انفارکتوس میوکارد به علت **ترومبوز حاد متعاقب پارگی پلاک** رخ می‌دهد.

■ **انسداد شریان کرونر:** در MI، حوادث زیر به ترتیب اتفاق می‌افتد:

۱ - در معرض قرار گرفتن کلاژن ساب آندوتلیال و اجزای پلاک نکروتیک به علت پارگی ناگهانی پلاک آتروماتوز

۲ - چسبیدن، تجمع و فعال سازی پلاکت‌ها و آزاد سازی مواد جمع کننده قوی ثانویه (مانند ترومبوکسان A_2، آدنوزین دی فسفات و سروتونین)

۳ - تحریک اسپاسم عروقی توسط تجمع پلاکت‌ها و آزادسازی مدیاتورها

۴ - افزایش توده ترومبوز با فعال سازی مسیر خارجی انعقاد توسط مدیاتورهای دیگر

۵ - انسداد کامل مجرای عروق کرونری توسط ترومبوز در طی چند دقیقه

■ **پاسخ میوکارد به ایسکمی:** پیامدهای ایسکمی میوکارد عبارتند از:

۱ - توقف گلیکولیز هوازی میوسیت‌های قلبی در عرض چند ثانیه که منجر به تولید ناکافی ATP و تجمع محصولات توکسیک می‌شود (مثل اسید لاکتیک)

۲ - کاهش شدید قدرت انقباض در طی یک تا چند دقیقه (عارضه فانکشنال)

۳ - تغییرات ساختمانی شامل شل شدن میوفیبریل‌ها، تخلیه گلیکوژن و تورم سلول‌ها و میتوکندری، سریعاً آشکار می‌شوند. این تغییرات قابل برگشت هستند و مرگ سلول میوکارد سریعاً رخ نمی‌دهد.

نکته: فقط ایسکمی شدیدی که ۲۰ تا ۴۰ دقیقه ادامه یابد، موجب **صدمات غیرقابل برگشت** و مرگ میوسیت‌ها می‌شود. الگوی غالب **نکروز انعقادی**[1] می‌باشد. در صورتی که ایسکمی بیشتر طول بکشد، صدمات میکروواسکولر ایجاد می‌شوند.

نکته: ایسکمی میوکارد به بروز آریتمی‌ها نیز کمک می‌کند.

نکته: فیبریلاسیون بطنی ناشی از تحریک پذیری میوکارد، عامل بیشتر موارد (۸۰-۹۰٪) مرگ ناگهانی (SCD) در زمینه ایسکمی میوکارد می‌باشد.

نکته: آسیب ایسکمیک غیرقابل برگشت میوسیت‌ها ابتدا در ناحیه ساب آندوکارد رخ می‌دهد.

نکته: از آنجایی که انفارکتوس در عرض ۶-۳ ساعت به بزرگترین اندازه خود می‌رسد، هر نوع مداخله در این زمان می‌تواند نکروز را محدود کند.

■ **مورفولوژی:** مکان‌هایی که درگیر MI می‌شوند، به ترتیب شیوع به قرار زیر هستند: ۱) **تقریبا تمام انفارکتوس‌های ترانس مورال (به معنای درگیری بیشتر یا مساوی ۵۰٪ از ضخامت دیواره)، حداقل یک قسمت از بطن چپ و / یا سپتوم بطنی را درگیر می‌کنند، ۲) حدود ۳۰-۱۵٪ از MIهایی که دیواره خلفی یا خلف سپتوم را درگیر می‌کنند، به دیواره بطنی مجاور سمت راست نیز گسترش می‌یابند، ۳) انفارکتوس ایزوله بطن راست در ۳-۱٪ موارد روی می‌دهد.**

نکته: حتی در انفارکتوس‌های ترانس مورال، یک حلقه باریک (حدود ۰/۱mm) از میوکارد ساب آندوکاردی زنده می‌ماند.

در ۹۰٪ افراد جامعه، **شریان خلفی نزولی**[2] توسط **شریان کرونری راست** خونرسانی می‌شود. در این افراد (که گفته می‌شود **شریان کرونری راست** آنها غالب است)، توزیع انفارکتوس‌ها به قرار زیر است:

۱ - **شریان قدامی نزولی چپ (۵۰-۴۰٪):** انفارکتوس قدام بطن چپ، سپتوم قدامی و آپکس قلب به صورت محیطی

۲ - **شریان کرونری راست (۴۰-۳۰٪):** انفارکتوس قسمت خلفی بطن چپ، سپتوم خلفی و دیواره بطنی آزاد سمت راست در بعضی موارد

1- Coagulation necrosis

2- Posterior descending artery

جدول ۱-۲. ترتیب تغییرات مورفولوژیک در انفارکتوس میوکارد (۱۰۰٪ امتحانی)

زمان	نمای Gross	یافته‌های میکروسکوپ نوری	یافته‌های میکروسکوپ الکترونی
صدمه قابل برگشت			
۳۰-۰ دقیقه	بدون تغییر	بدون تغییر	شل شدن میوفیبریل‌ها، از دست دادن گلیکوژن، تورم میتوکندریایی
صدمه غیرقابل برگشت			
۰/۵ تا ۴ ساعت	بدون تغییر	معمولاً بدون تغییر، موجی شدن متغیر رشته‌ها در حاشیه‌ها	از هم گسیختگی سارکولم، تراکم‌های بی‌شکل (آمورف) میتوکندریایی
۱۲-۴ ساعت	گاهی Dark mottling	آغاز نکروز انعقادی، ادم، خونریزی	
۲۴-۱۲ ساعت	Dark mottling	ادامه نکروز انعقادی، پیکنوز هسته‌ها، هیپرائوزینوفیلی میوسیت‌ها، نکروز باند انقباضی حاشیه‌ای، شروع انفیلتراسیون نوتروفیلی	
۳-۱ روز	mottling با مرکز انفارکته زرد رنگ	نکروز انعقادی، با از دست دادن هسته‌ها و مخطط شدن (striations)، انفیلتراسیون بینابینی نوتروفیلی	
۷-۳ روز	کناره‌های پرخون، نرم شدگی مرکزی زرد رنگ	آغاز تجزیه شدن میوفیبریل‌های مرده همراه با نوتروفیل‌های در حال مرگ، فاگوسیتوز زودرس سلول‌های مرده توسط ماکروفاژها در حاشیه انفارکت	
۱۰-۷ روز	حداکثر رنگ زرد و نرم شدن، با کناره فرورفته قرمز رنگ	فاگوسیتوز کامل سلول‌های مرده، تشکیل زودرس بافت گرانولاسیون فیبرووواسکولار در کنارها	
۱۴-۱۰ روز	کناره‌های فرورفته انفارکت به رنگ قرمز - خاکستری	بافت گرانولاسیون کامل با عروق خونی جدید و رسوب کلاژن	
۸-۲ هفته	اسکار خاکستری - سفید، به صورت پیشرونده از حاشیه‌ها به سمت هسته انفارکت	افزایش رسوب کلاژن، با کاهش سلولاریتی	
> ۲ ماه	اسکار کامل	اسکار کلاژنی متراکم	

۳ـ شریان سیر کومفلکس چپ (۲۰-۱۵٪): انفارکتوس دیواره جانبی بطن چپ به غیر از آپکس.

▣ **تغییرات مورفولوژیک MI براساس فاصله زمانی (۱۰۰٪ امتحانی)**: ظاهر قابل مشاهده و تظاهرات میکروسکوپی MI بستگی به فاصله زمانی از آسیب اولیه دارد. با گذشت زمان پس از MI، یک توالی کاراکتریستیک از تغییرات مورفولوژیک روی می‌دهند که عبارتند از:

۱ ـ در صورتی که کمتر از ۱۲ ساعت از بروز MI گذشته باشد، معمولا تغییرات قابل مشاهده وجود ندارد (۱۰۰٪ امتحانی). هر چند با گذشت ۳ ساعت از MI در صورت قرار دادن برش‌های بافتی در معرض رنگ‌های حیاتی (مثل Triphenyl tetrazolium) می‌توان مناطق انفارکته را به صورت یک **ناحیه رنگ پریده** که رنگ نگرفته است مشاهده کرد (اسکارهای قدیمی به صورت **سفید و براق** تظاهر می‌کنند). علت این امر **تخلیه شدن دهیدروژنازها در منطقه انفارکت** می‌باشد.

۲ ـ بعد از گذشت ۱۲ تا ۲۴ ساعت پس از MI، می‌توان انفارکتوس را به صورت یک منطقه تغییر رنگ قرمز ـ آبی (به علت خون راکد و به دام افتاده)، مشاهده کرد. سپس به صورت پیشرونده، مرزهای منطقه دچار انفارکت مشخص‌تر شده و به صورت یک منقطه زرد رنگ نرم مشاهده می‌شود **(شکل ۲-۲)**.

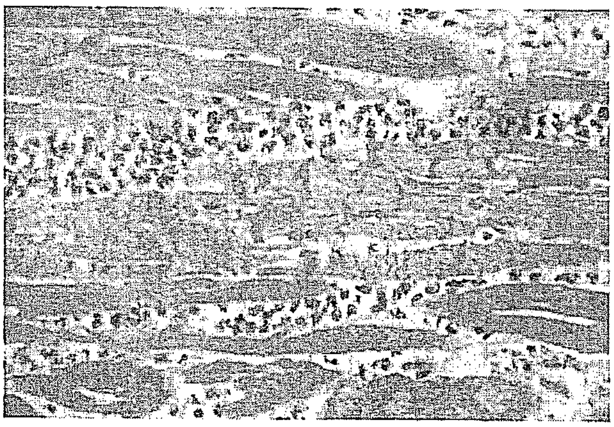
۳ ـ با گذشت **۱۴-۱۰ روز**، دور منطقه دچار انفارکت یک **بافت گرانولاسیون پرخون** تشکیل می‌شود.

۴ ـ در هفته‌های بعدی MI تبدیل به **اسکار فیبروزه** می‌شود.

نکته: نکروز میوکارد، به سمت تشکیل **اسکار (بدون رژنراسیون قابل توجه)** پیش می‌رود.

نکته: دهیدروژنازها از طریق غشای سلول‌های آسیب دیده نشت می‌کنند و می‌توان براساس وجود آنها در نمونه خون، MI را تشخیص داد.

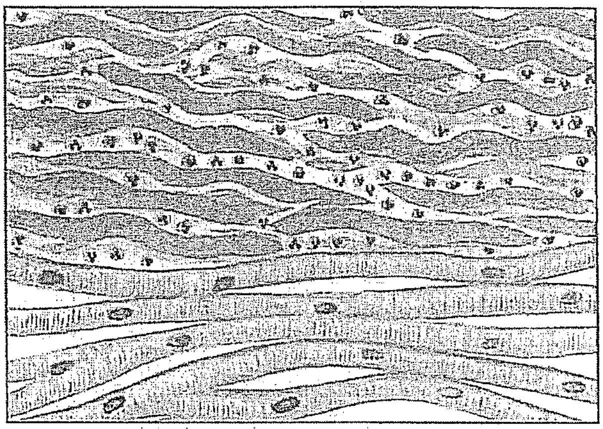
▣ **تغییرات مورفولوژیک میکروسکوپی MI براساس فاصله زمانی (۱۰۰٪ امتحانی)**: تظاهرات میکروسکوپیک نیز دارای یک توالی مشخص از تغییرات هستند که شامل موارد زیر می‌شود (شکل ۲-۲ و ۳-۲):



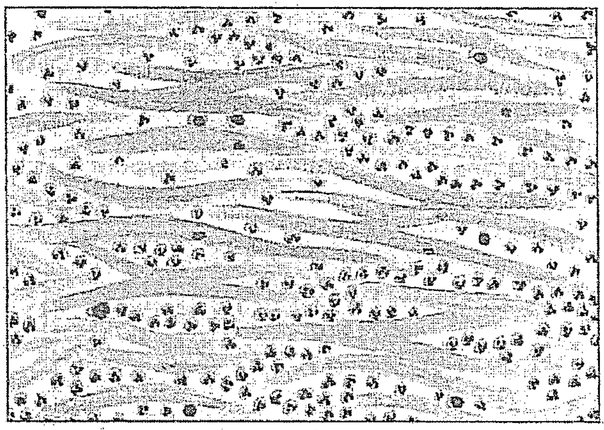
شکل ۲-۲. نمای میکروسکوپیک از عضله قلب ۴۸ ساعت بعد از MI. فیبرهای عضله قلب به رنگ ائوزینوفیلی روشن دیده می‌شود که به علت نکروز انعقادی بوده و یک انفیلتراسیون نوتروفیلی بین عضلات مشاهده می‌گردد.

۱ ـ تظاهرات تیپیک **نکروز انعقادی**[1] در عرض ۱۲-۴ ساعت قابل تشخیص هستند. ممکن است **فیبرهای موجی**[2] در لبه‌های انفارکت موجود باشند که حاکی از **توده فیبرهای مرده غیرانقباضی** هستند، به این تغییرات، یافته‌های نرم[3] انفارکتوس میوکارد گفته می‌شود.

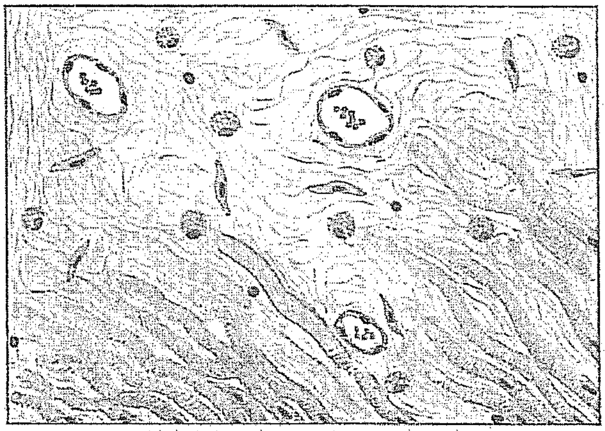
1- Coagulative necrosis
2- Wavy fibers
3- Soft findings



A, CHANGES DURING THE FIRST 24 HOURS



B, CHANGES DURING THE FIRST 48-72 HOURS



C, CHANGES BY THE END OF FIRST WEEK

شکل ۳-۲. تغییرات میکروسکوپیک انفارکتوس میوکارد در طی ساعات مختلف

۲ ـ میوکارد نکروتیک باعث التهاب حاد می‌شود (که ۳-۱ روز پس از MI بارزتر است). سپس ماکروفاژها برای برداشت میوسیت‌های نکروتیک و قطعات نوتروفیلی فعال می‌شوند (۱۰-۵ روز پس از MI)

۳ ـ منطقه دچار انفارکت با بافت گرانولاسیون جایگزین می‌شود (که ۳-۲ هفته پس از MI بارزتر است). بافت گرانولاسیون یک داربست برای اسکار کلاژنی متراکم ایجاد می‌کند.

۴ ـ با پایان هفته ششم، اسکار کاملاً تشکیل می‌شود و میزان ترمیم بستگی به اندازه ضایعه اولیه دارد.

نکته: ایسکمی خفیف‌تر از حد کشنده باعث ایجاد واکوئل در داخل میوسیت‌ها می‌شود. این میوسیت‌ها هنوز زنده هستند ولی قدرت انقباضی کمی دارند.

نکته‌ای بسیار مهم: ترمیم MI از محیط به سمت مرکز[1] انجام می‌گیرد زیرا مهاجرت سلول‌های التهابی و رشد عروق جدید از کناره‌ها که دارای عروق سالم هستند، آغاز می‌شود. بنابراین ممکن است یک انفارکتوس بزرگ به اندازه نوع کوچک آن ترمیم نشود.

نکته: بعد از ترمیم MI، تشخیص سن آن ممکن نیست، زیرا اسکار فیبروز متراکم ۸ هفته‌ای مشابه ضایعه‌ای است که ۱۰ سال از عمر آن می‌گذرد.

مثال: در بررسی هیستوپاتولوژی با میکروسکوپ نوری عضله قلب، نکروز کواگولاتیو با Contraction band necrosis در حاشیه انفارکت و ارتشاح پلی‌مورفونوکلئر دیده می‌شود. از زمان احتمالی انفارکتوس چه مدت گذشته است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۵)

الف) ۷۲ ـ ۲۴ hr ب) ۱۲ ـ ۴ hr

ج) ۲۴ ـ ۱۲ hr د) ۷ ـ ۴ hr

پاسخ: ج

توضیح: با توجه به جدول ۱-۲

مثال: مرد ۵۵ ساله ساعت ۶ بعدازظهر با درد قفسه‌سینه به اورژانس مراجعه نموده است و با تشخیص انفارکتوس میوکارد وسیع قدامی تحت درمان قرار گرفته است. علیرغم کلیه اقدامات، وی ظهر روز بعد به دنبال ایست قلبی فوت می‌کند. بیمار کالبدشکافی می‌شود. کدام نمای بافت‌شناسی زیر در بررسی با میکروسکوپ نوری در قلب وی غالب است؟ (پرانترنی ـ مرداد ۸۸)

الف) تغییرات بافتی در این مرحله قابل مشاهده نیستند.

ب) نکروز انعقادی نمای غالب است.

ج) ارتشاح ماکروفاژها در بافت قلب دیده می‌شود.

د) بافت گرانولاسیون در لبه انفارکت قابل مشاهده است.

پاسخ: ب

توجه: همکاران گرامی تغییرات ماکروسکوپیک و میکروسکوپیک بافت قلب متعاقب MI و به ویژه جدول ۱-۲ از موارد ۱۰۰٪ امتحانی است با توجه به اینکه بخش قلب کتاب پاتولوژی رابینز ۲۰۰۷ نسبت به Edition قبل، ۱۰۰٪ تغییر یافته است، مجدداً جدول جدید ۱-۲ و این تغییرات از موارد ۱۰۰٪ امتحانی خواهد بود.

■ **تغییرات انفارکت به علت برقراری مجدد جریان خون:** هدف درمانی رایج MI عبارت است از: نجات بیشترین میزان میوکارد ایسکمیک با برقراری مجدد جریان خون بافتی با حداکثر سرعت ممکن. روش‌های برقراری مجدد جریان خون عبارتند از: ۱) ترومبولیز (حل کردن لخته توسط استرپتوکیناز یا فعال کننده پلاسمینوژن بافتی)، ۲) آنژیوپلاستی با بالون (با یا بدون استنت)، ۳) Bypass شریان کرونری

برقراری مجدد جریان خون یک پروسه بی‌خطر نبوده و می‌تواند موجب آسیب موضعی بیشتر شود. مکانیسم‌های این صدمات عبارتند از:

۱ ـ خونرسانی مجدد موجب تسهیل **انفیلتراسیون لکوسیت‌ها و افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن** می‌شود.

۲ ـ آسیب میکروواسکولر ناشی از خونرسانی مجدد باعث **خونریزی و تورم آندوتلیال** می‌شود که مویرگ‌ها را مسدود کرده و از ایجاد جریان خون موضعی جلوگیری می‌کند **(عدم جریان مجدد[2])**.

۳ ـ **خونریزی انفارکت** به علت آسیب عروق در جریان ایسکمی و نفوذپذیر بودن آنها پس از برقراری مجدد جریان خون

۴ ـ میوسیت‌هایی که به صورت غیرقابل برگشت آسیب دیده‌اند، پس از خونرسانی مجدد به **نوارهای نکروز انقباضی** تبدیل می‌شوند.

نکته: **نوارهای انقباضی** عبارتند از: **نوارهای عرضی به شدت ائوزینوفیلیک** که از **سارکومرهای شدیداً منقبض** ساخته شده‌اند.

نکته: **خونرسانی مجدد نه تنها موجب نجات بافت‌هایی می‌شود که به صورت قابل برگشت آسیب دیده‌اند، بلکه مورفولوژی سلول‌هایی**

1- MI heals from its borders toward the center

2- No-Reflow

که قبلاً دچار صدمه کشنده شده‌اند نیز با برقراری مجدد جریان تغییر می‌کند.

ممکن است با وجود خونرسانی مجدد به موقع و نجات میوکارد ایسکمیک (ولی زنده)، **اختلال عملکرد شدید** نشان دهد. هر چند، در بیشتر موارد، میوکارد زنده نهایتاً فانکشن طبیعی خود را به دست می‌آورد، ممکن است اختلالات بیوشیمی سلولی تا چند روز پس از ایسکمی باقی بمانند و موجب یک حالت غیرانقباضی به نام «میوکارد تنبل»[1] شوند.

نکته : تنبلی میوکارد پس از خونرسانی مجدد می‌تواند موجب نارسایی قلبی موقتی برگشت‌پذیر شود که ممکن است نیاز به پمپ کمکی تا زمان بازگشت عملکرد میوکارد باشد.

◘ **علایم بالینی:** معمولاً درد قفسه سینه فشارنده و شدید در پشت استرنوم یا احساس ناراحتی که می‌تواند به گردن، فک، اپیگاستر یا بازوی چپ تیر بکشد، پیش در آمد بروز MI می‌باشد.

۱ ـ برخلاف درد آنژین صدری، درد MI **۲۰ دقیقه تا چند ساعت طول** می‌کشد و مصرف نیتروگلیسرین و استراحت تاثیر چندانی بر آن ندارد.

۲ ـ تعداد کمی از بیماران (۱۵-۱۰٪)، امکان بی‌علامت بودن MI وجود دارد. این انفارکتوس‌های «خاموش» در افراد مبتلا به **دیابت ملیتوس (نوروپاتی محیطی)** و **افراد مسن‌تر** بیشتر مشاهده می‌شوند.

۳ ـ سایر علایم بالینی عبارتند از: ۱) نبض تند و ضعیف، ۲) تعریق و تهوع به‌خصوص در MI دیواره خلفی، ۳) دیس پنه به علت اختلال عملکرد انقباضی میوکارد و دریچه میترال ناکارآمد که منجر به احتقان ریوی و ادم می‌شود. ۴) شوک کاردیوژنیک در MIهای وسیع (>۴۰٪ بطن چپ).

◘ **EKG:** اختلالات EKG در MI، عبارتند از: ۱) امواج Q (نشانه انفارکت ترانس‌مورال)، ۲) اختلالات قطعه ST و ۳ ـ معکوس شدن موج T (دو مورد آخر حاکی از اختلالات رپولاریزاسیون میوکارد هستند).

نکته : ایجاد آریتمی به علت اختلالات الکتریکی میوکارد ایسکمیک و سیستم هدایتی شایع بوده ودر واقع، بیشتر موارد مرگ قبل از رسیدن به بیمارستان، SCD به علت **آریتمی کشنده** می‌باشد.

◘ **مطالعات آزمایشگاهی:** براساس سنجش خونی ماکرومولکول‌های **داخل سلولی که از غشای سلول‌های آسیب دیده نشت کرده‌اند**، انجام می‌گیرد. این مولکول‌ها عبارتند از: **میوگلوبین، تروپونین قلبی T و I** (TnI و TnT)، **کراتین کیناز (CK) و نوع اختصاصی‌تر آن که ایزوفورم ویژه میوکارد است (CK-MB) و لاکتات دهیدروژناز.** به نکات زیر توجه کنید:

۱ ـ **تروپونین‌ها و CK-MB دارای حساسیت بالا** برای تشخیص آسیب میوکارد بوده و **بسیار اختصاصی** هستند.

۲ ـ **TnI و TnT** به صورت طبیعی در خون قابل تشخیص نیستند، ولی پس از MI هر دوی آنها در عرض ۴-۲ ساعت قابل تشخیص شده و در عرض ۴۸ ساعت به حداکثر خود می‌رسند. سطح آنها به مدت ۷ تا ۱۰ روز بالا می‌ماند.

۳ ـ CK-MB پس از تروپونین‌های قلبی، دومین مارکر مفید می‌باشد. از آنجایی که انواع مختلف CKدر مغز، میوکارد و عضله اسکلتی یافت می‌شوند، فعالیت Total CK مارکر قابل اعتمادی برای صدمه قلبی نیست. بنابراین **ایزوفرم CK-MB** که بیشتر از میوکارد ترشح می‌شود (به میزان کم در عضله اسکلتی)، مارکر اختصاصی‌تری برای آسیب قلب است.

۴ ـ CK-MB در طی **۴-۲ ساعت بعد از MI** شروع به افزایش می‌کند، در طی **۲۴ تا ۴۸ ساعت** به حداکثر می‌رسد و در **۷۲ ساعت** به حد طبیعی برمی‌گردد.

۵ ـ هر چند تروپونین قلبی و CK-MB در مراحل زودرس MI حساسیت یکسانی دارند، بالا باقی ماندن **تروپونین تا ۱۰ روز**، اجازه می‌دهد که MI را مدتها پس از برگشت CK-MB به حد طبیعی، تشخیص دهیم.

۶ ـ با خونرسانی مجدد، رسیدن سطح تروپونین و CK-MB به حداکثر **سریعتر** رخ می‌دهد (به علت شسته شدن آنزیم‌ها از بافت نکروتیک)

◘ **نتایج و عوارض MI:** میزان مرگ و میر داخل بیمارستان MI حاد از ۳۰٪ به ۱۳-۱۰٪ کاهش یافته است (۷٪ در بیماران تحت درمان خونرسانی مجدد تهاجمی). **۵۰٪** از مرگ‌های ناشی از MI حاد **پیش از رسیدن به بیمارستان** اتفاق می‌افتند. این افراد اغلب در عرض **یک ساعت** از شروع علائم در اثر **آریتمی** می‌میرند.

نکته : متغیرهای مرتبط با پروگنوز ضعیف عبارتند از: **سن بالا، جنس زن، دیابت ملیتوس و سابقه MI**

◘ **عوارض MI:** حدود $\frac{3}{4}$ بیماران، پس از MI دچار یک یا چند عارضه می‌شوند. عوارض MI حاد عبارتند از:

۱ ـ **اختلال عملکرد انقباضی:** تاثیر MI برعملکرد پمپی قلب، با اندازه آن متناسب است. نارسایی پمپی شدید **(شوک کاردیوژنیک)** در ۱۵-۱۰٪ بیماران پس از MI حاد روی می‌دهد (در موارد انفارکت بزرگ و اغلب **بیشتر از ۴۰٪ بطن چپ**).

نکته : میزان مرگ و میر **شوک کاردیوژنیک، ۷۰٪** بوده و $\frac{2}{3}$ موارد **مرگ و میر در بیمارستان** را تشکیل می‌دهد.

۲ ـ **آریتمی‌ها:** بسیاری از بیماران، پس از MI دچار آریتمی می‌شوند که بدون شک مسئول بسیاری از موارد مرگ‌های ناگهانی می‌باشد. آریتمی‌های مرتبط با MI عبارتند از: **برادی‌کاردی سینوسی، بلوک قلبی، تاکیکاردی، انقباضات بطنی زودرس (تاکیکاردی بطنی) و فیبریلاسیون بطنی.**

۳ ـ **پارگی میوکارد:** پارگی عارضه ۵-۱٪ از موارد MI است. پارگی می‌تواند در هر زمانی پس از MI رخ دهد ولی بیشتر در **۳ تا ۷ روز پس از انفارکتوس** شایع است. ریسک فاکتورهای پارگی قلبی دیواره آزاد قلبی عبارتند از: **سن بالاتر از ۶۰ سال، جنس مونث، سابقه هیپرتانسیون، عدم وجود هیپرتروفی بطنی و نداشتن سابقه MI (اسکار قبلی تمایل به حفاظت میوکارد در برابر پارگی دارد).**

۴ ـ **پریکاردیت:** پریکاردیت هموراژیک یا فیبرینو در عرض **دو تا سه روز پس از MI ترانس مورال** ایجاد می‌شود و با گذشت زمان، خودبخود بهبود می‌یابد.

۵ ـ **گسترش انفارکت:** ممکن است در اثر تضعیف عضله نکروتیک، کشش، نازک شدگی و اتساع نامتناسب منطقه انفارکت وجود داشته باشد (به ویژه با انفارکت‌های قدام سپتوم). این حالت معمولاً همراه با ترومبوز دیواره‌ای می‌باشد.

۶ ـ **ترومبوز دیواره**

۷ ـ **آنوریسم بطنی:** یک عارضه دیررس است که بیشتر در اثر یک انفارکت بزرگ ترانس مورال قدام سپتوم (که تشکیل اسکار نازک التیام می‌یابد)، ایجاد می‌شود.

۸ ـ **اختلال عملکرد عضله پاپیلری:** از عوارضی می‌باشد که ندرتاً در اثر پارگی رخ می‌دهد.

۹ ـ **نارسایی قلبی دیررس پیشرونده (IHD مزمن)**

◘ **پروگنوز:** پروگنوز طولانی مدت MI به عوامل زیر بستگی دارد: ۱) **عملکرد بطن چپ و ۲) وسعت انسداد عروقی که میوکارد باقیمانده را خونرسانی می‌کنند.** مرگ و میر کلی در سال اول حدود ۳۰٪ است که شامل بیمارانی که قبل از رسیدن به بیمارستان فوت می‌کنند نیز می‌شود (سپس مرگ و میر سالیانه ۴-۳٪).

بیماری ایسکمیک قلبی مزمن

این بیماری که گاهی **کاردیومیوپاتی ایسکمیک** نیز گفته می‌شود عبارت است از نارسایی پیشرونده قلب که متعاقب آسیب‌های ایسکمیک میوکارد پدید می‌آید. در بیشتر موارد **سابقه MI** وجود دارد.

◘ **مورفولوژی:** قلب افراد مبتلا به IHD مزمن معمولاً **بزرگ و سنگین** است (به علت **دیلاتاسیون و هیپرتروفی بطن چپ**). در تمام موارد، در شریانهای کرونری **آترواسکلروز متوسط تا شدید** وجود دارد و گاهی انسداد کامل مشاهده می‌شود.

۱ ـ اسکار پراکنده خاکستری ـ سفید انفارکت‌های بهبود یافته معمولاً وجود دارند. عموماً در اندوکارد ضخیم شدگی فیبروزه لکه لکه مشاهده می‌شود و ممکن است ترومبوز دیواره‌ای وجود داشته باشد.

۲ ـ یافته‌های میکروسکوپیک اصلی عبارتند از: هیپرتروفی میوکارد، **واکوئوله شدن منتشر ساب آندوکاردی میوسیت و فیبروز انفارکت‌های قبلی.**

◘ **یافته‌های بالینی:** مشخصه این بیماری، **نارسایی قلبی شدید همراه با اپیزودهایی از آنژین صدری یا MI** می‌باشد. آریتمی‌ها شایع هستند و از علل اصلی مرگ و میر به شمار می‌روند.

1- Stunned myocardium

مرگ قلبی ناگهانی (SCD)

SCD به صورت مرگ ناگهانی به علل قلبی، بدون علایم، یا در عرض ۱ تا ۲۴ ساعت از آغاز علایم، تعریف می‌شود. **بیماری عروق کرونری شایع‌ترین** علت زمینه‌ای می‌باشد و در بسیاری از بزرگسالان SCD اولین تظاهر بالینی IHD می‌باشد. در افراد جوان‌تر، علل غیرآترواسکلروزی شایع‌تر هستند، که عبارتند از:

۱ ـ اختلالات شریانی کرونری مادرزادی
۲ ـ تنگی دریچه آئورت
۳ ـ پرولاپس دریچه میترال (MVP)
۴ ـ سارکوییدوز یا میوکاردیت
۵ ـ کاردیومیوپاتی دیلاته یا هیپرتروفیک
۶ ـ هیپرتانسیون پولمونر (افزایش فشارخون ریوی)
۷ ـ اختلالات ارثی یا اکتسابی سیستم هدایتی قلبی که مهمترین آن سندرم اتوزوم غالب QT طولانی می‌باشد.
۸ ـ هیپرتروفی میوکارد ایزوله، هیپرتانسیو یا به علت ناشناخته. افزایش توده قلبی یک ریسک فاکتور مستقل برای SCD می‌باشد، بنابراین افراد جوانی که به صورت ناگهانی می‌میرند (مانند ورزشکاران)، **دچار کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، میوکاردیت یا اختلالات مادرزادی عروق کرونری تشخیص داده نشده**، می‌باشند.

نکته: در بیشتر موارد، مکانیسم نهایی SCD، یک آریتمی کشنده می‌باشد (مانند فیبریلاسیون بطنی).

مورفولوژی: آترواسکلروز کرونری شدید با تنگی بحرانی (بیشتر از ۷۵٪) که یک یا بیشتر از سه رگ اصلی را مبتلا کرده است، در ۹۰-۸۰٪ درصد از قربانیان SCD وجود دارد. پارگی حاد پلاک فقط در ۲۰-۱۰٪ بیماران مشاهده می‌گردد.

نکته: **واکوئوله شدن ساب آندوکارد میوسیتی شایع بوده و حاکی از ایسکمی مزمن شدید می‌باشد.**

بیماری هیپرتانسیو قلب

فیزیوپاتولوژی هیپرتروفی قلبی: میوسیت‌های قلبی کاملاً تمایز یافته هستند و قابلیت تقسیم ندارند. بنابراین، افزایش تعداد میوسیت‌ها (هیپرپلازی) نمی‌تواند در پاسخ به فشارهای خارجی روی دهد. در عوض، **اضافه بار فشار یا حجم یا پیغام‌های تروفیک** (هیپرتیروییدی) موجب افزایش توده میوسیت‌ها و اندازه قلب می‌شوند (هیپرتروفی).

میزان هیپرتروفی با توجه عامل زمینه‌ای متغیر است و به صورت زیر تقسیم بندی می‌شود: **۱ـ ۶۰۰-۳۵۰ گرم (دو برابر وزن طبیعی قلب)، در هیپرتانسیون ریوی و IHD، ۲ـ ۸۰۰-۴۰۰ گرم (دو تا سه برابر طبیعی) در هیپرتانسیون سیستمیک، تنگی آئورت، رگورژیتاسیون میترال یا کاردیومیوپاتی اتساعی، ۳ـ ۱۰۰۰-۶۰۰ گرم (سه تا چهار برابر طبیعی) در رگورژیتاسیون آئورت یا کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک.**

الگوهای هیپرتروفی که می‌توانند بازتابی از محرک آغاز کننده باشند، به قرار زیر هستند: **۱) هیپرتروفی هم مرکز (Concentric) در موارد اضافه بار فشار** رخ می‌دهد **(مانند هیپرتانسیون یا تنگی دریچه آئورت) (شکل ۶ اطلس رنگی).**

۲ ـ هیپرتروفی همراه با اتساع بطنی در صورت وجود اضافه بار حجم مشاهده می‌شود **(مانند نارسایی دریچه آئورت)**

نکته: هر چند ایجاد هیپرتروفی می‌تواند در ابتدا نقش جبران کننده داشته باشد، هیپرتروفی طول کشیده یا بیش از حد می‌تواند نهایتاً موجب **نارسایی انقباضی میوسیت‌ها** شود.

بیماری هیپرتانسیو سیستمیک قلب

تشخیص بیماری هیپرتانسیو سیستمیک قلب براساس موارد زیر انجام می‌گیرد:
۱ـ هیپرتروفی بطن چپ (معمولاً Concentric) در فقدان دیگر عوامل پاتولوژیک قلبی عروقی (مثل تنگی دریچه‌ای)، ۲ـ وجود سابقه یا شواهد پاتولوژیک هیپرتانسیون.

نکته: براساس مطالعه فرامینگهام، حتی هیپرتانسیون خفیف (فقط کمی بیشتر از ۱۴۰/۹۰mmHg)، اگر به اندازه کافی طول بکشد، **موجب هیپرتروفی بطنی چپ** می‌شود.

مورفولوژی: نمای بیماری قلبی ناشی از افزایش فشار خون عبارت است از: **هیپرتروفی بطن چپ که بدون اتساع بطنی** می‌باشد. ضخامت دیواره بطن چپ می‌تواند **بیشتر از ۲cm و وزن قلب به بیشتر از از ۵۰۰ گرم** برسد.

نکته: افزایش ضخامت دیواره بطن چپ موجب سفتی آن می‌شود که **پرشدن دیاستولیک** را مختل می‌کند و اغلب موجب **بزرگ شدگی دهلیز چپ** می‌شود.

نکته: در بررسی میکروسکوپی، **قطر سلول‌های عضله قلب افزایش** یافته و به صورت تیپیک، همراه با بزرگ شدگی نامنظم قابل توجه و تیره رنگ شدن آن می‌باشد (هسته واگنی شکل[1]). فیبروز بینابینی نیز وجود دارد.

بیماری قلبی ناشی از هیپرتانسیون پولمونری (قلب ریوی یا کورپولمونل)

تعریف: قلب ریوی (کورپولمونل) عبارت است از: **هیپرتروفی و اتساع بطن راست به علت هیپرتانسیون ریوی ناشی از اختلالات اولیه پارانشیم ریوی یا عروق ریوی**

قلب ریوی حاد: شایع‌ترین علت آن **آمبولی ریوی گسترده یا انسداد بیشتر از ۵۰٪ بستر عروق ریوی** می‌باشد.

قلب ریوی مزمن: ثانویه به اضافه بار فشار طول کشیده[2] ایجاد می‌شود که علل آن عبارتند از: ۱) انسداد عروق ریوی، ۲) فشار یا انسداد مویرگ‌های سپتال (در اثر آمفیزم، فیبروز بینابینی ریوی و یا هیپرتانسیون ریوی اولیه)

نکته: در قلب ریوی حاد، بطن راست دیلاته می‌شود ولی هیپرتروفی روی نمی‌دهد در قلب ریوی مزمن، بطن (و غالباً دهلیز) راست ابتدا دچار هیپرتروفی می‌شود وقتی که نارسایی قلبی ایجاد گردید، ممکن است **دیلاتاسیون** نیز رخ دهد.

نکته: **در موارد شدید قلب ریوی مزمن، ممکن است ضخامت دیواره بطن راست از بطن چپ بیشتر باشد.**

نکته: در قلب ریوی مزمن، شریان‌های ریوی غالباً حاوی **پلاک‌های آترومی** می‌باشند.

مثال: کدام جمله در مورد قلب ریوی صحیح نمی‌باشد؟
(دستیاری ـ بهمن ۸۱)
الف) شایع‌ترین علت ایجاد قلب ریوی مزمن، آمبولی‌های ریوی متعدد و مکرر است.
ب) در قلب ریوی، افزایش پایدار فشارخون ریوی موجب هیپرتروفی بطن راست می‌شود.
ج) شریان‌های ریوی اغلب دارای پلاک‌های آتروم می‌باشند.
د) ضخامت دیوارهٔ بطن راست ممکن است از بطن چپ بیشتر شود.
پاسخ: الف

بیماری‌های دریچه‌ای قلب

۱ ـ تنگی (Stenosis) به عدم توانایی دریچه برای باز شدن کامل اطلاق می‌شود که موجب انسداد جریان رو به جلو می‌شود.
۲ ـ نارسایی (Insufficiency) در اثر عدم توانایی بسته شدن کامل دریچه ایجاد می‌شود که موجب جریان برعکس می‌شود.
۳ ـ بیماری دریچه‌ای می‌تواند یک دریچه یا تعداد بیشتری را درگیر کند.

1- Box-car nuclei
2- Prolonged Pressure overload

جدول ۲-۲. بیماری‌های که فرد را برای کورپولمونل مستعد می‌کنند.

▣ بیماری‌های پارانشیم ریه
COPD، فیبروز بینابینی منتشر ریوی، پنوموکونیوز، فیبروز کیستیک و برونشکتازی
▣ بیماری‌های عروق ریوی
ترومبوآمبولی ریوی مکرر، هیپرتانسیون ریوی اولیه، آرتریت وسیع ریوی (مثل گرانولوماتوز وگنر)، انسداد عروقی ناشی از دارو، توکسین یا رادیاسیون و میکروآمبولی ریوی وسیع ناشی از تومور
▣ ناهنجاری‌های مؤثر بر حرکت جدار قفسه صدری
کیفواسکولیوز، چاقی شدید (سندرم Pickwickian)، بیماری‌های عصبی عضلانی
▣ اختلالات منجر به انقباض شریان ریوی
اسیدوز متابولیک
هیپوکسمی (بیماری مزمن ارتفاعات، انسداد مجاری هوایی اصلی، کاهش ایدیوپاتیک تهویه آلوئولی).

۴ـ بیشترین شیوع بیماری‌های دریچه‌ای در **دریچه میترال** می‌باشد.
۵ـ جریان غیرطبیعی از میان دریچه‌های بیمار، **صداهای قلبی غیرطبیعی** تولید می‌کند که **سوفل (Murmur)** نامیده می‌شوند.
۶ـ اختلالات دریچه‌ای می‌توانند **مادرزادی یا اکتسابی** باشند.
۷ـ **تنگی اکتسابی دریچه آئورت و میترال**، $\frac{۲}{۳}$ موارد بیماری‌های دریچه‌ای را تشکیل می‌دهند.

تنگی کلسیفیه دریچه آئورت

تنگی کلسیفیه دریچه آئورت یک **تغییر دژنراتیو وابسته به سن** می‌باشد که با **فیبروز و درجاتی از کلسیفیکاسیون** مشخص می‌شود. شایع‌ترین بیماری دژنراتیو دریچه‌ای، **تنگی کلسیفیه دریچه آئورت** می‌باشد.

نکته : **کلسیفیکسیون دریچه آئورت شایع‌ترین علت تنگی دریچه آئورت می‌باشد.**

▣ **کلسیفیکاسیون دریچه‌های دولتی مادرزادی آئورت:** دریچه آئورت دولتی در حدود ۱/۴٪ از تولدهای زنده مشاهده می‌شود. دریچه‌های آئورت دولتی در اوایل زندگی **بدون علامت بوده و تنگی ندارند**. هر چند، این دریچه‌ها آمادگی بیشتری برای **کلسیفیکاسیون دژنراتیو پیشرونده** دارند. بروز تنگی کلسیفیه آئورت با افزایش میانگین سنی در حال افزایش است. در دریچه‌هایی که از نظر آناتومیک طبیعی هستند، این روند در **دهه هفتم و هشتم** زندگی آغاز می‌شود ولی در مورد دریچه‌های آئورت دولتی، شروع آن در **۴۰ تا ۵۰ سالگی** می‌باشد.

▣ **موروفولوژی:** Hallmark تنگی کلسیفیه آئورت، **توده‌های کلسیفیه نامنظم در سمت خروجی لت‌ها** می‌باشند. این رسوبات به **داخل سینوس‌های والسالوا** برجسته می‌شوند و به صورت مکانیکی از باز شدن دریچه **ممانعت می‌کنند**. اتصال لت‌ها به یکدیگر از تظاهرات شایع تنگی دژنراتیو آئورت نمی‌باشد، هر چند لت‌ها می‌توانند به صورت ثانویه فیبروزه و ضخیم شوند. در تنگی کلسیفیه آئورت، انسداد شدید مجرای خروجی آئورت منجر به **اضافه بار فشار بطن چپ همراه با هیپرتروفی هم مرکز (Concentric)** می‌شود.

▣ **علائم بالینی:** در تنگی کلسیفیه آئورت شدید، امکان تنگ شدن خروجی آئورت به میزان ۸۰-۷۰٪ وجود دارد که موجب بالا رفتن فشار بطن چپ تا ۲۰۰mmHg یا بیشتر می‌شود. برون‌ده قلبی فقط با هیپرتروفی Concentric بطن چپ حفظ می‌شود. میوکارد هیپرتروفیه ایسکمیک می‌شود و علایم زیر را بوجود می‌آورد: **۱)** آنژین، **۲)** سنکوپ به علت خونرسانی ضعیف مغز، **۳)** ایجاد CHF به دلیل اختلال عملکرد سیستولیک و دیاستولیک

نکته : بروز علائم (آنژین، CHF یا سنکوپ)، پروگنوز بدی خواهد داشت (۵۰٪ مرگ در عرض ۲ سال از شروع CHF).

دریچه میترال میگزوماتو

▣ **تعریف:** در دژنراسیون میگزوماتوی دریچه میترال، یک یا هر دو لت دریچه، **شل (Flappy)** بوده و **پرولاپس** دارند. پرولاپس به معنای **بادشدگی (Balloon)** دریچه **به سمت دهلیز چپ در زمان سیستول** می‌باشد.

▣ **اتیولوژی: پرولاپس دریچه میترال (MVP)** یک نوع اولیه از دژنراسیون میگزوماتوی میترال بوده که در ۵-۳٪ از بالغین مشاهده می‌شود و در زنها ۷ برابر شایع‌تر از آقایان می‌باشد. دژنراسیون میگزوماتوی ثانویه میترال در هر شرایط دیگری که موجب **رگورژیتاسیون میترال** شود (مانند IHD) می‌تواند روی دهد.

▣ **موزفولوژی:** دژنراسیون میگزوماتوی دریچه میترال **با بادشدگی لت‌های دریچه میترال**[1] مشخص می‌شود. دریچه‌های مبتلا، بزرگ، با طول بیشتر، ضخیم و لاستیکی می‌باشند، طناب‌های تاندونی نیز، بلند، نازک و گاهی پاره شده هستند. در پرولاپس دریچه میترال، گرفتاری همزمان دریچه تریکوسپید نیز شایع بوده (۲۰ تا ۴۰٪ موارد) و دریچه‌های آئورت و پولمونر نیز درگیر می‌شوند.

نکته : از نظر هیستولوژیک، تغییر اصلی عبارت است از: **نازک شدن لایه فیبروزای دریچه** (که استحکام دریچه به آن بستگی دارد)، **همراه با گسترش لایه اسفنجی میانی و افزایش رسوب ماده میگزوماتو (موکوئید)**.

▣ **علائم بالینی:** این بیماران غالباً نشانه بالینی ندارند و به صورت تصادفی در معاینه فیزیکی تشخیص داده می‌شوند. تعداد اندکی از مبتلایان ممکن است از **تپش قلب، تنگی نفس، ضعف یا درد آتیپیک قفسه صدری** شکایت داشته باشند. در سمع قفسه سینه یک **کلیک میان سیستولی (Midsystolic click)** شنیده می‌شود و بدنبال آن ممکن است یک **سوفل رگورژیتان** سمع گردد.

نکته‌ای بسیار مهم : اگرچه بیشتر بیماران با پرولاپس دریچه میترال یک سیر نسبتاً خوش‌خیم را طی می‌کنند ولی در **۳٪** از مبتلایان به پرولاپس میترال عوارض زیر دیده می‌شود:

۱ـ رگورژیتاسیون شدید میترال و نارسایی مزمن قلب
۲ـ آندوکاردیت عفونی
۳ـ مرگ ناگهانی (ناشی از آریتمی‌های بطنی)
۴ـ سکته مغزی یا انفارکتوس سیستمیک دیگر (به علت آمبولی)

نکته : دژنراسیون میگزوماتوی دریچه میترال از تظاهرات شایع **سندرم مارفان** می‌باشد (به علت **موتاسیون در ژن فیبریلین ۱**).

مثال: **در مورد پرولاپس دریچه میترال کدام صحیح است؟**
(پرانترنی ـ اسفند ۸۳)

الف) اکثراً در سنین بالای ۵۰ سالگی تشخیص داده می‌شود.
ب) دریچه خلفی میترال کاملاً سخت و کلسیفیه می‌شود.
ج) تغییرات مشابه آن هرگز در دریچه‌های دیگر دیده نمی‌شود.
د) در بیماران مبتلا به سندرم مارفان نیز دیده می‌شود.

پاسخ: د

توضیح: پرولاپس دریچه میترال یکی از عوارض **سندرم مارفان** می‌باشد.

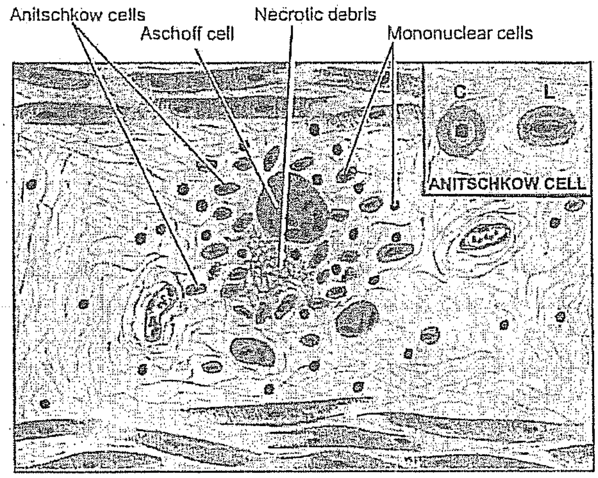
بیماری دریچه‌ای روماتیسمی

بیماری قلبی روماتیسمی حاد (RHD)، تظاهر قلبی **تب روماتیسمی (RF)** می‌باشد و همراه با **التهاب دریچه‌ها، میوکارد یا پریکارد** می‌باشد. RF یک بیماری حاد با واسطه ایمنی است که چند هفته پس از **فارنژیت ناشی از استرپتوکوک β همولیتیک گروه A** بروز می‌کند. همچنین، این بیماری در اثر **عفونت‌های استرپتوکوکی** دیگر نقاط بدن (مثل پوست) نیز ایجاد می‌گردد.

۱ـ **دفورمیتی‌های دریچه‌ای مزمن** مهمترین عارضه RHD هستند. این عوارض با **اسکار، ضخیم و منتشر دریچه‌ها** مشخص می‌شود که موجب اختلال فانکشن دایمی می‌شود (**تنگی میترال** شایع‌ترین اختلال دریچه‌ای در RF است).

۲ـ بروز RF و RHD در بسیاری از مناطق صنعتی جهان در ۳۰ سال اخیر کم شده است.

1- Ballooning (hooding) of the mitral leaflets



شکل ۴-۲. Anitschkow cell و Aschoff body

▣ مورفولوژی: تغییرات مورفولوژیک RF در دو گروه حاد و مزمن قابل بررسی است.

● RF حاد: در RF حاد تغییرات مورفولوژیک زیر رخ می‌دهند:

۱ ـ در داخل قلب **اجسام آشوف** (Aschoff bodies) ایجاد می‌شوند که پاتوگنومونیک تب روماتیسمی هستند.

۲ ـ محتویات اجسام آشوف عبارتند از: **منطقه مرکزی دژنراسیون، ماتریکس خارج سلولی هیپرائوزینوفیلیک با انفیلتراسیون لنفوسیت‌ها (به صورت اولیه Tcell‌ها)، گاهی پلاسماسل‌ها و ماکروفاژهای چاق فعال که سلول‌های آنیچکف** (Anitschkow) نامیده می‌شوند.

۳ ـ سلول‌های آنیچکف دارای سیتوپلاسم فراوان و هسته‌های مرکزی با کروماتین هستند که در یک نوار نازک موجدار قرار گرفته‌اند و **سلول‌های هزار پا** (Caterpillar) نامیده می‌شوند. این ماکروفاژهای فعال شده می‌توانند به یکدیگر اتصال یابند و سلول‌های ژانت را ایجاد کنند (شکل ۴-۲).

۴ ـ اجسام آشوف می‌توانند در هر سه لایه قلب را به صورت زیر درگیر کنند **(پان کاردیت)**:

الف) یک اگزودای فیبرینی یا سروفیبرینی در **پریکارد** مشاهده می‌شود که عموماً بدون عارضه بهبود می‌یابد.

ب) درگیری میوکارد (میوکاردیت) به صورت اجسام آشوف پراکنده درون بافت همبندی بینابینی می‌باشد.

ج) درگیری دریچه موجب **نکروز فیبرینوئید در طول خط بسته شدن دریچه** می‌شود. وژتاسیون‌های ۱ تا ۲ میلی متری (زگیلی شکل) تشکیل می‌شوند که تأثیر کمی بر روی فانکشن قلب دارند. این برجستگی‌های زگیلی شکل تا‌منظم احتمالاً از رسوب فیبرین در مناطق اروزین در اثر التهاب زمینه‌ای و دژنراسیون کلاژن تشکیل می‌شوند.

● RHD مزمن: این ضایعه با ارگانیزاسیون التهاب حاد و تشکیل اسکار بر روی آن مشخص می‌شود. تغییران آناتومیک اصلی **دریچه میترال (یا تریکوسپید)** عبارتند از: ۱) **ضخیم شدگی لت‌ها**، ۲) **به هم چسبیدن محل اتصال لت‌ها** و **کوتاه شدگی**، ۳) **ضخیم شدگی و اتصال طناب‌های تاندونی**.

نکته: تشکیل پل فیبروزه بر روی محل اتصال دریچه‌ها و کلسیفیکاسیون آنها باعث ایجاد تنگی «دهان ماهی» (Fish-mouth) یا «سوراخ دکمه» (Buttonhole) می‌شود.

از نظر میکروسکوپیک، **نئوواسکولاریزاسیون** (قابل مشاهده) **همراه با فیبروزه منتشر** وجود دارد که باعث برهم خوردن معماری طبیعی لت‌ها می‌شود. اجسام آشوف با اسکار فیبروزه جایگزین شده‌اند، به همین علت مشخصات اصلی تشخیصی تب روماتیسمی مثل اجسام آشوف و سلول‌های آنیچکف **به ندرت در مرحله مزمن مشاهده می‌گردند.**

▣ **پیامدها و عواقب**: پیامدهای عملکردی RHD عبارتند از: **تنگی و یا رگورژیتاسیون دریچه‌ای** (تنگی بیشتر مشاهده می‌شود).

۱ ـ RHD شایع‌ترین عامل ایجاد **تنگی دریچه میترال** می‌باشد (۹۹٪ موارد).

۲ ـ درگیری **دریچه میترال**، به تنهایی، در ۷۰٪ موارد RHD وجود دارد و ۲۵٪ دیگر شامل **بیماری ترکیبی دریچه آئورت و میترال** می‌شود و شیوع و شدت درگیری دریچه تریکوسپید معمولاً کمتر است و **دریچه پولمونری تقریباً همیشه مصون می‌ماند**.

۳ ـ با تنگی میترال شدید، **دهلیز چپ** به صورت پیشرونده‌ای **اتساع** می‌یابد و ممکن است **ترومبوز جداری** داخل آن تشکیل شود. تغییرات احتقان طولانی مدت در ریه‌ها می‌تواند موجب **تغییرات پارانشیمی و عروق ریوی** شود و با گذشت زمان، **هیپرتروفی بطن راست** ایجاد کند. در تنگی میترال خالص، **بطن چپ غالباً طبیعی است.**

▣ **پاتوژنز**: RF حاد یک واکنش افزایش حساسیت توسط آنتی بادی‌های میزبان بر ضد استرپتوکوک‌های گروه A می‌باشد.

▣ **علائم بالینی**: RF حاد بیشتر در کودکان سنین **۵ تا ۱۵ سالگی** ایجاد می‌شود ولی ۲۰٪ از حملات اولیه در بالغین رخ می‌دهند. تظاهرات بالینی تیپیک تب روماتیسمی حاد عبارتند از: **کاردیت و آرتریت**

۱ ـ آرتریت در **بزرگسالان** شایع‌تر از کودکان است و در مفاصل بزرگ‌تر بیشتر روی داده و تمایل به گرفتاری مفاصل متعدد به طور متوالی دارد **(پلی آرتریت مهاجر)**. سپس بدون برجای گذاشتن ناتوانی بهبود می‌یابد.

۲ ـ تظاهرات بالینی که به **کاردیت** مربوط می‌شوند عبارتند از: **Friction rub پریکاردی و آریتمی‌ها.**

۳ ـ **میوکاردیت** می‌تواند شدید باشد و موجب اتساع قلبی شود که نارسایی عملکردی میترال و حتی CHF ایجاد می‌کند. با این وجود، کمتر از ۱٪ بیماران در اثر RF حاد می‌میرند.

۴ ـ پس از حمله اولیه، میزان آمادگی به فعال شدن دوباره بیماری **با عفونت حلقی بعدی** وجود دارد. احتمال **بدتر شدن کاردیت پس از هر عود** وجود دارد و میزان آسیب، تجمعی است. دیگر خطرات عبارتند از: الف) ایجاد آمبولی از ترومبوز جداری (درون دهلیزها)، ب) اندوکاردیت عفونی.

● **کاردیت روماتوییدی مزمن**: این بیماری معمولاً تا سالها و حتی چند دهه پس از حمله اولیه RF، تظاهرات بالینی ایجاد نمی‌کند. دریچه میترال شایع‌ترین دریچه درگیر بوده و تنگی آن شایع‌ترین تظاهر بالینی است.

▣ **تشخیص**: تشخیص RHD حاد به کمک **شواهد سرولوژیک یک عفونت استرپتوکوکی قبلی همراه با دو یا بیشتر از معیارهای جونز** قطعی می‌شود، که عبارتند از: ۱) کاردیت، ۲) پلی آرتریت مهاجر مفاصل بزرگ ۳) ندول‌های زیرپوستی ۴) اریتم مارژیناتوم پوستی، ۵) کره سیدنهام (یک اختلال نورولوژیک با حرکات سریع، بی‌هدف و غیرارادی). معیارهای مینور عبارتند از: علایم و نشانه‌های غیراختصاصی شامل تب، آرترالژی یا سطوح افزایش یافته واکنش دهنده‌های حاد.

نکته : **وجود یکی از معیارهای جونز و ۲ معیار مینور نیز برای تشخیص کافی است.**

مثال: در رابطه با بیماری تب روماتیسمی حاد گزینه صحیح را انتخاب نمایید؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۲)

الف) می‌توان استرپتوکوک گروه A را از ضایعات قلبی بیمار کشت داد.

ب) گرفتاری قلب به صورت پان کاردیت است.

ج) آرتریت مفصل کوچک دست و پا شایع‌تر دیده می‌شود.

د) اجسام آشوف مشخصه این بیماری به صورت نواحی متعدد ارتشاح سلول‌های التهابی چند هسته‌ای در اطراف کانون‌های نکروز فیبرینوئید در بافت همبندی قلب هستند.

پاسخ: ب و د

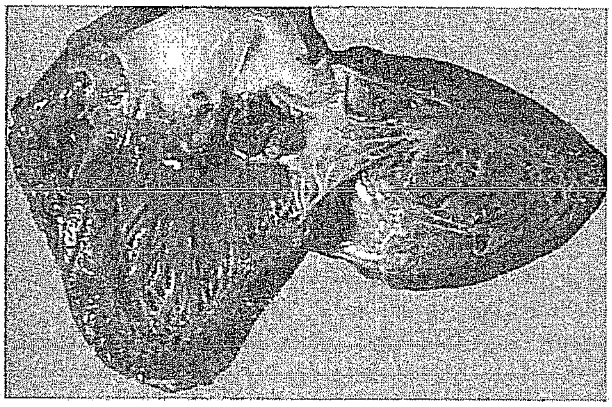
توجه: این سؤال از سوی دبیرخانه شورای آموزش پزشکی و تخصصی دو جوابه شد.

مثال: Aschoff Bodies از مشخصات هیستولوژیک کدام بیماری است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۸)

الف) تب روماتیسمی حاد ب) کانسر پانکراس

ج) آسفالیت لوپوسی د) سیروز پیشرفته

پاسخ: الف



شکل ۵-۲. آندوکاردیت عفونی

آندوکاردیت عفونی

آندوکاردیت عفونی (IE) یک عفونت جدی می‌باشد که نیاز به **تشخیص و درمان سریع** دارد. مشخصه این بیماری عبارت است از: تهاجم میکروبی به دریچه‌های قلبی یا اندوکارد دیواره‌ای، که اغلب همراه با تخریب بافت‌های قلبی زیرین می‌باشد. این حالت باعث ایجاد **وژتاسیون‌های شکننده حجیمی** می‌شود که از **دبری‌های نکروتیک، ترومبوز و ارگانیسم‌ها** ساخته شده‌اند **(شکل ۵-۲)**.

نکته: هر چند که قارچ‌ها، ریکتزیا (تب Q) و کلامیدیا می‌توانند موجب آندوکاردیت شوند، لیکن اغلب موارد توسط **باکتری‌های خارج سلولی** ایجاد می‌شوند.

▫ تقسیم‌بندی: IE **براساس زمان و شدت بیماری به دو نوع حاد و تحت حاد** تقسیم می‌شود.

۱ ـ **آندوکاردیت حاد** حاکی از عفونت مخرب و نابود کننده می‌باشد. در اغلب موارد، یک **ارگانیسم با ویرولانس بالا به دریچه‌های طبیعی** حمله می‌کند و باعث **مرگ بیش از ۵۰٪** بیماران در عرض **چند روز تا چند هفته** می‌شود (با وجود درمان آنتی بیوتیکی و جراحی).

۲ ـ **آندوکاردیت تحت حاد** عبارت است از: ایجاد عفونت توسط ارگانیسم‌هایی ویرولانس پایین در دریچه‌هایی که از قبل غیرطبیعی بوده‌اند (به خصوص دریچه‌های دارای دفورمیتی). بیماری سیر آهسته‌ای داشته و دارای یک دوره **چند هفته تا چند ماهه** می‌باشد. بیشتر بیماران با **درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب** خوب می‌شوند.

▫ **مورفولوژی**: در هر دو نوع حاد و تحت حاد بیماری، **وژتاسیون‌های شکننده حجیم و مخرب** بر روی **دریچه‌های قلبی** وجود دارند که حاوی فیبرین، سلول‌های التهابی و میکروارگانیسم‌ها می‌باشند. **دریچه‌های آئورت و میترال** شایع‌ترین مناطق عفونت هستند، هر چند، در **معتادان تزریقی** درگیری **دریچه تریکوسپید** شایع می‌باشد. وژتاسیون‌ها می‌توانند منفرد و یا متعدد بوده و بیشتر از یک دریچه را درگیر نمایند.

۱ ـ عفونت ممکن است به دنبال انتشار به میوکارد همجوار تولید آبسه‌هایی به نام «آبسه‌های حلقه‌ای» (Ring abscess) کند.

۲ ـ وژتاسیون‌های ناشی از آندوکاردیت قارچی بزرگتر از وژتاسیون باکتریایی می‌باشد.

۳ ـ با توجه به طبیعت شکننده وژتاسیون‌ها، آمبولی سیستمیک می‌تواند در هر زمانی روی دهد.

۴ ـ آندوکاردیت تحت حاد همراه با تخریب دریچه‌ای کمتری از آندوکاردیت حاد می‌باشد.

نکته: از نظر میکروسکوپی، در IE تحت حاد، وژتاسیون‌ها غالبا دارای **بافت گرانولاسیون در قاعده** خود هستند که حاکی از مزمن بودن است. با گذشت زمان، فیبروز، کلسیفیکاسیون و **انفیلتراسیون التهابی مزمن** می‌توانند اضافه شود.

▫ **پاتوژنز**: IE می‌تواند بر روی دریچه‌هایی که قبلا سالم بوده‌اند نیز ایجاد شود، ولی وجود **اختلالات قلبی**، زمینه را برای بروز این عفونت‌ها آماده می‌کند. در گذشته RHD یک عامل زمینه ساز مهم بود ولی در حال حاضر با موارد زیر جایگزین شده است، **پرولاپس دریچه میترال، دریچه آئورت دولتی و تنگی کلسیفیه دریچه‌ای**.

۱ ـ محل‌هایی که آندوکاردیت بیشتر در آنها مشاهده می‌شود، عبارتند از: **۱)** رسوبات پلاکت ـ فیبرین استریل در جایی که جریان سریع خون وجود داشته است. **۲)** دریچه‌های قلبی مصنوعی (در ۲۰-۱۰٪ موارد).

۲ ـ فاکتورهای میزبانی که خطر IE را بالا می‌برند، عبارتند از: **۱) نوتروپنی، ۲) نقص ایمنی، ۳) بدخیمی، ۴) سرکوب ایمنی درمانی، ۵) دیابت ملیتوس، ۶) سوء مصرف الکل و داروی تزریقی**

▫ **ارگانیسم‌های ایجادکننده**: ارگانیسم ایجادکننده بیماری بسته به ریسک فاکتور زمینه‌ای متفاوت بوده و به قرار زیر می‌باشند:

۱ ـ آندوکاردیت در دریچه‌هایی که از قبل آسیب دیده‌اند یا غیرطبیعی بوده‌اند، بیشتر از همه (۶۰-۵۰٪) توسط **استرپتوکوک ویریدانس** ایجاد می‌شود که یک **فلور طبیعی دهانی** می‌باشد.

۲ ـ **استافیلوکوک اورئوس** که ویرولانس بیشتری دارد و در **پوست** شایع است، می‌تواند **دریچه‌های دفورمه و سالم** را درگیر کند و مسئول ۲۰-۱۰٪ موارد است. این ارگانیسم عامل اصلی آسیب در **معتادان تزریقی** است.

▫ **آندوکاردیت کشت منفی**: در ۱۰٪ موارد، هیچ ارگانیسمی از خون جدا نمی‌شود **(آندوکاردیت کشت منفی)** علل این حالت عبارتند از:

۱ ـ آنتی‌بیوتیک‌تراپی قبلی

۲ ـ دشواری در جدا کردن عامل پاتوژن

۳ ـ آزاد نشدن ارگانیسم‌های عمقی وژتاسیون‌های در حال رشد به داخل خون

▫ علائم بالینی: **تب ثابت‌ترین نشانه** آندوکاردیت عفونی است. هر چند، در بیماری تحت حاد (به ویژه در **افراد مسن**) ممکن است **تب وجود نداشته باشد** و تنها تظاهرات غیراختصاصی شامل **خستگی، کاهش وزن و علائم مشابه آنفلوانزا** مشاهده شوند. **اسپلنومگالی** در IE تحت حاد شایع است. آندوکاردیت حاد دارای یک شروع طوفانی با ایجاد سریع **تب، لرز، ضعف و بیحالی** می‌باشد.

نکته: سوفل‌ها در ۹۰٪ بیماران با ضایعات سمت چپ قلب وجود دارند.

▫ **تشخیص**: براساس کشت‌های خونی مثبت، یافته‌های اکوکاردیوگرافی و تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی می‌باشد.

▫ **عوارض**: غالباً در عرض **هفته‌های اول** پس از ایجاد بیماری، آغاز می‌شوند وعبارتند از:

۱ـ گلومرولونفریت

۲ ـ سپتی سمی

۳ ـ آریتمی (حاکی از تهاجم به میوکارد مجاور)

۴ ـ آمبولی سیستمیک

آندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریایی (NBTE)

▫ **تعریف**: این بیماری با رسوب توده‌هایی (با اندازه متغیر) از فیبرین، پلاکت و دیگر اجزاء خونی بر روی لت‌های دریچه‌های قلبی مشخص می‌شود. برخلاف اندوکاردیت عفونی، وژتاسیون‌های این بیماران **استریل و فاقد میکروارگانیسم** می‌باشند.

۱ ـ آسیب دریچه‌ای، **لزوماً** پیش زمینه این بیماری نمی‌باشد و معمولا همواره دریچه‌های سالم گرفتار می‌شوند.

۲ ـ نام دیگر این بیماری، **اندوکاردیت مارانتیک** (Marantic) می‌باشد. به دلیل اینکه بیشتر در بیماران **بسیار لاغر** رخ می‌دهد.

▫ **مورفولوژی**: وژتاسیون‌های NBTE، **استریل، غیرمخرب و کوچک (۱ میلی‌متر)**[1] بوده و به صورت منفرد در طول خط بسته شدن لت‌های دریچه‌ای قرار می‌گیرند. از نظر هیستولوژیک آنها از **ترومبوز نرم بدون التهاب یا آسیب دریچه‌ای** ساخته شده‌اند. با گذشت زمان، آنها می‌توانند به شکل

1- Sterile, nondestructive and small

نوارهای ظریفی از بافت فیبروز در آیند که برجستگی‌های لامبل (Lambl) نامیده می‌شوند.

▣ پاتوژنز: به صورت تیپیک، NBTE در شرایط افزایش خاصیت انعقادی[1] روی می‌دهد، مانند موارد زیر:

۱ ـ سپسیس همراه با انعقاد داخل عروق منتشر (DIC)

۲ ـ افزایش استروژن

۳ ـ بدخیمی زمینه‌ای، خصوصا آدنوکارسینوم موسینی

نکته : NBTE می‌تواند قسمتی از سندرم تروسو (Trousseau) باشد.

نکته : ترومای آندوکاردی (مثلا در اثر کاتتر داخلی) نیز یک حالت مستعدکننده می‌باشد.

▣ تظاهرات بالینی: هر چند تاثیر موضعی بر روی دریچه‌ها معمولاً خفیف است، اهمیت بالینی ضایعات NBTE می‌تواند به علت فرستادن آمبولی به مغز، قلب و دیگر ارگان‌ها باشد.

مثال: همراهی کدامیک از آندوکاردیت‌های زیر با بدخیمی (خصوصاً آدنوکارسینوم) بیشتر دیده می‌شود؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۵)

الف) Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis

ب) Acute Bacterial Endocarditis

ج) Libman-Sacks Endocarditis

د) Subacute Bacterial Endocarditis

پاسخ: الف

آندوکاردیت لیبمن ساکس (Libman sacks)

▣ تعریف: آندوکاردیت لیبمن ساکس به وژتاسیون استریلی اطلاق می‌گردد که بر روی دریچه‌های قلبی مبتلایان به لوپوس ایجاد می‌شوند.

۱ ـ این ضایعات در اثر رسوب کمپلکس ایمنی ایجاد می‌شوند و بنابراین دارای **التهاب** همراه می‌باشند.

۲ ـ با افزایش مصرف استروئیدها جهت درمان لوپوس، آندوکاردیت لیبمن ساکس ناشایع می‌باشد.

▣ مورفولوژی: ضایعات آندوکاردیت لیبمن ساکس، وژتاسیون‌های گرانولر صورتی رنگ کوچک (۱ تا ۴ میلی متر) و استریل هستند. از نظر هیستولوژیک، این ضایعات به صورت وژتاسیون‌های ائوزینوفیلیک گرانولر ریز و فیبرینی هستند که حاوی دبری‌های هسته‌ای می‌باشند.

بیماری قلبی کارسینویید

▣ تعریف: بیماری قلبی کارسینویید به تظاهرات قلبی یک سندرم سیستمیک اشاره می‌کند. علایم این سندرم شامل **فلاشینگ، اسهال، درماتیت و انقباض برونش‌ها** می‌شود و علت آن **مواد آزاد شده** توسط تومور کارسینویید می‌باشد. ضایعات قلبی زمانی روی می‌دهند که **متاستاز وسیع کبدی** ایجاد شده باشد و مدیاتورهای تومور توسط کبد کاتابولیزه نشوند.

۱ ـ در این بیماران، **آندوکارد و دریچه‌های قلب راست** تحت تأثیر قرار می‌گیرند زیرا آنها اولین بافتهای قلبی هستند که مواد بیواکتیو آزاد شده به داخل گردش خون وریدی وارد آنها می‌شوند.

۲ ـ ضایعات کارسینویید در نیمه چپ قلب در موارد زیر روی می‌دهند: **سوراخ بیضی باز و جریان راست به چپ، یا همراه با کارسینویید ریوی**

▣ مورفولوژی: ضایعات قلبی ـ عروقی ناشی از سندرم کارسینویید عبارتند از: ضخیم شدگی‌های پلاکی شکل انتیمایی سفید و براق بر روی سطح آندوکاردی حفرات و لت‌های دریچه قلبی. ضایعات از سلول‌های عضله صاف و فیبرهای کلاژنی پراکنده ساخته شده‌اند که داخل ماتریکس غنی از اسید موکوپلی ساکارید قرار گرفته‌اند.

نکته : در موارد درگیری سمت راست قلب به صورت تیپیک، نارسایی دریچه تریکوسپید و تنگی دریچه پولمونر وجود دارد.

▣ پاتوژنز: مدیاتورهای آزاد شده در تومور کارسینویید عبارتند از: **سروتونین (۵ ـ هیدروکسی تریپتامین)، کالیکرین، برادی‌کینین، هیستامین، پروستاگلاندین‌ها و تاکی‌کینین‌ها.** سطوح پلاسمایی سروتونین و میزان ترشح ادراری متابولیت آن **(۵ـ هیدروکسی ایندول استیک اسید)** با شدت ضایعات قلبی متناسب است.

کاردیومیوپاتی

بیشتر بیماری‌های قلبی، ثانویه به شرایط دیگر روی می‌دهند، اما برخی از بیماری‌ها هستند که به اختلال **عملکرد اینترینسیک میوکاردی** نسبت داده می‌شوند و کاردیومیوپاتی نامیده می‌شوند (به معنای **بیماری‌های عضله قلب**).

▣ تقسیم‌بندی: انواع کاردیومیوپاتی عبارتند از:

۱ ـ کاردیومیوپاتی اتساعی (دیلاته)

۲ ـ کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک

۳ ـ کاردیومیوپاتی Restrictive (محدودکننده)

نکته : کاردیومیوپاتی اتساعی (دیلاته) شایع‌ترین نوع (۹۰٪ موارد) بوده و کاردیومیوپاتی Restrictive دارای کمترین شیوع می‌باشد.

کاردیومیوپاتی اتساعی (دیلاته)

▣ تعریف: کاردیومیوپاتی اتساعی (DCM) با **اتساع پیشرونده، اختلال فانکشن انقباضی (سیستولیک) و غالبا هیپرتروفی همزمان** مشخص می‌شود. این اختلال گاهی **کاردیومیوپاتی احتقانی** (Congestive) نامیده می‌شود.

▣ اتیولوژی: ۳۵-۲۵٪ موارد DCM دارای **پایه ژنتیکی (فامیلیال)** هستند، سایر موارد در اثر صدمات میوکاردی اکتسابی ایجاد می‌شوند، که عبارتند از: **۱ ـ قرار گرفتن در معرض سموم (الکلیسم مزمن)، ۲ ـ میوکاردیت، ۳ ـ تغییرات مرتبط با حاملگی ۴ ـ ایدیوپاتیک (احتمالاً منشاء ژنتیکی دارد)**

▣ مورفولوژی: در DCM، قلب **بزرگ** شده است **(۳-۲ برابر وزن طبیعی)**، شل (Flappy) است و هر چهار حفره آن **دیلاتاسیون** دارند. به علت نازک شدگی دیواره که همراه با دیلاتاسیون مشاهده می‌شود، ضخامت بطنی می‌تواند کمتر، برابر یا بیشتر از طبیعی باشد.

۱ ـ **ترومبوزهای دیواره‌ای** (Mural thrombi) شایع هستند و می‌توانند منبع ترومبوآمبولی باشند.

۲ ـ هیچ پاتولوژی دریچه‌ای اولیه‌ای وجود ندارد و هر نوع نارسایی دریچه‌ای، عارضه ثانویه **دیلاتاسیون حفره بطنی** می‌باشند.

۳ ـ تنگی آترواسکلروتیک قابل توجه در عروق کرونر وجود ندارد.

▣ تغییرات هیستولوژیک: اختلالات هیستولوژیک در DCM غیراختصاصی بوده و عبارتند از: ۱ ـ میوسیت‌ها هیپرتروفیه همراه با هسته‌های بزرگ[2] هستند، ولی بسیاری از آنها نازک، کشیده و نامنظم می‌باشند، ۲ ـ میزان متغیری از فیبروز اندوکاردیال بینابینی وجود دارد، ۳ ـ اسکارهای پراکنده اغلب وجود دارند که احتمالاً حاکی از نکروز ایسکمیک میوسیت‌ها در اثر کاهش جریان خون (به علت عملکرد انقباضی ضعیف) و افزایش نیاز (به علت هیپرتروفی میوسیت) می‌باشند.

نکته : شدت تغییرات نمی‌تواند نشانه‌ای از درجه اختلال عملکرد یا پروگنوز بیمار باشد.

▣ پاتوژنز: غالبا وقتی DCM از نظر بالینی کشف می‌شود که در **End stage** خود بوده و یافته‌ها غیراختصاصی هستند در نتیجه، اتیولوژی بیماری فقط براساس

1- Hypercoagulable states

2- Enlarged nuclei

جدول ۳-۲. کاردیومیوپاتی و اختلال عملکرد میوکاردی غیرمستقیم: الگوهای عملکردی و علل

نوع	Ejection Fraction بطن چپ*	مکانیسم‌های نارسایی قلبی	اتیولوژی	اختلال عملکرد میوکاردی غیرمستقیم (غیر از کاردیومیوپاتی)
▫ اتساعی (دیلاته)	<۴۰٪	اختلال انقباض (اختلال فانکشن سیستولی)	ایدیوپاتیک، الکل، حوالی زایمان، ژنتیکی، میوکاردیت، آنمی مزمن، دوکسوروبیسین (آدریامایسین)	بیماری قلبی ایسکمیک، بیماری دریچه‌ای قلبی، بیماری قلبی ناشی از فشارخون، بیماری قلبی مادرزادی
▫ هیپرتروفیک	۵۰-۸۰٪	اختلال کمپلیانس (اختلال فانکشن دیاستولی)	ژنتیکی، آتاکسی فردریش، بیماری ذخیره‌ای، نوزادان مادران دیابتی	بیماری قلبی ناشی از فشارخون، تنگی دریچه آئورت
▫ Restrictive (محدودکننده)	۴۵-۹۰٪	اختلال کمپلیانس (اختلال فانکشن دیاستولی)	ایدیوپاتیک، آمیلوئیدوز، هموکروماتوز، سارکوئیدوز، فیبروز در اثر رادیاسیون	انقباض پریکاردی (Pericardial Constriction)

* میزان نرمال: ۶۵٪<

شرح حال یا یافته‌های اپیدمیولوژیک مشخص می‌شود. عوامل ایجاد کننده DCM به چهار گروه زیر تقسیم می‌شوند:

۱ـ **ویروسی:** گاهی ردپای اسید نوکلئیک **کوکساکی ویروس B و دیگر انترویروس‌ها** در میوکارد تشخیص داده می‌شوند.

۲ـ **قرار گرفتن در معرض الکل یا دیگر توکسین‌ها:** سوءمصرف الکل به شدت با ایجاد DCM مرتبط می‌باشد که مکانیسم‌های آن عبارتند از: الف) تأثیر توکسیک مستقیم الکل و متابولیت‌هایش (خصوصاً استالدئید) بر میوکارد، ب) کمبود تیامین در اثر الکلسیم مزمن وایجاد جزء قلبی **بیماری بری‌بری**. داروهای شیمی‌درمانی مثل **دوکسوروبیسین (آدریامایسین) و کبالت** در ایجاد **کاردیومیوپاتی اتساعی** نقش دارند.

۳ـ **ژنتیک:** انواع فامیلیال DCM مسوول **۲۵-۳۵٪** موارد می‌باشند. توارث **اتوزوم غالب** الگوی بارز می‌باشد. توارث وابسته به X، اتوزوم مغلوب و میتوکندریال شیوع کمتری دارند.

نکته: نوع DCM وابسته به X در اثر **موتاسیون در ژن دیستروفین** ایجاد می‌شود.

۴ـ **کاردیومیوپاتی حوالی زایمان:** در اواخر حاملگی یا چند هفته تا چند ماه پس از زایمان رخ می‌دهد. اتیولوژی **مولتی فاکتوریال** می‌باشد که عبارتند از: الف) هیپرتانسیون ناشی از حاملگی، ب) اضافه بار حجم، ج) کمبود تغذیه‌ای، د) اختلالات متابولیک، هـ) پاسخ ایمونولوژیک (مثل تولید غیرطبیعی سیتوکین‌ها). ۵۰٪ از این بیماران به صورت خودبخود عملکرد طبیعی خود را به دست می‌آورند.

نکته: آنمی مزمن نیز می‌تواند باعث DCM شود.

▫ **تظاهرات بالینی:** DCM می‌تواند در هر سنی (حتی دوران کودکی) رخ دهد ولی بیشتر از همه در سنین **۲۰ تا ۵۰ سالگی** مشاهده می‌شود. به صورت تیپیک، تظاهر DCM به شکل **CHF با پیشرفت آهسته** می‌باشد **(تنگی نفس و کاهش ظرفیت فعالیت)**.

۱ـ نقص پایه‌ای در DCM، **اختلال در انقباض قلبی** می‌باشد. بنابراین در مرحله آخر Ejection fraction ،DCM قلب به کمتر از **۲۵٪** می‌باشد.

۲ـ رگورژیتاسیون ثانویه میترال و ریتم غیرطبیعی قلب شایع بوده و امکان ایجاد **آمبولی از ترومبوزهای داخل قلبی** وجود دارد.

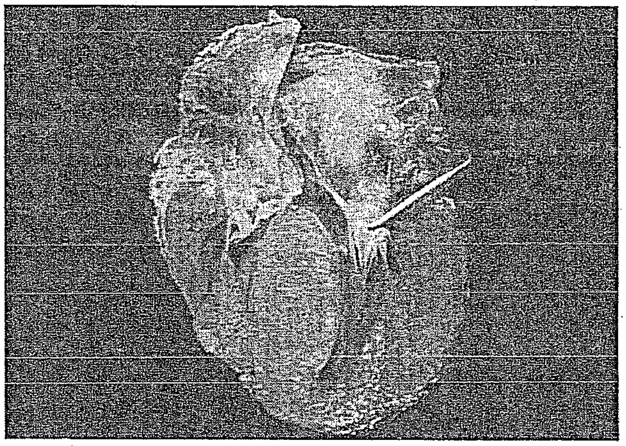
▫ **پروگنوز:** ۵۰٪ بیماران در عرض ۲ سال می‌میرند و فقط ۲۵٪ آنها بیشتر از ۵ سال زنده می‌مانند. مرگ معمولاً در اثر **نارسایی قلبی پیشرونده یا آریتمی** روی می‌دهد.

▫ **درمان:** تنها درمان قطعی در بیشتر افراد، **پیوند قلب** می‌باشد.

کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (HCM)

▫ **تعریف:** کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک که **تنگی هیپرتروفیک ایدیوپاتیک زیر آئورت (IHSS)** نیز گفته می‌شود، دارای مشخصات زیر می‌باشد: **۱)** هیپرتروفی میوکارد، **۲)** پرشدگی دیاستولیک غیرطبیعی، **۳)** انسداد خروجی بطنی (در $\frac{1}{3}$ موارد).

۱ـ در این اختلال، قلب دیواره ضخیم داشته، **سنگین** است و به شدت منقبض می‌گردد.



شکل ۶-۲. کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک. سپتوم بین بطنی به طور نامتناسبی ضخیم گردیده است.

۲ـ معمولاً عملکرد سیستولیک در HCM حفظ می‌شود ولی میوکارد شل نمی‌شود و بنابراین **اختلال عملکرد دیاستولیک** ایجاد می‌شود.

▫ **مورفولوژی:** نمای Gross قلب در HCM عبارت است از: **هیپرتروفی میوکاردی شدید بدون دیلاتاسیون بطنی**. نمای کلاسیک HCM عبارت است از: ضخیم شدگی نامتناسب سپتوم بطنی در مقایسه با دیواره آزاد بطن چپ که به همین علت **هیپرتروفی سپتال غیرقرینه**[1] نامیده می‌شود. همچنین در ۱۰-۲۰٪ موارد، **هیپرتروفی هم مرکز (Cocentric)** وجود دارد.

۱ـ حفره بطنی شکل کروی تا بیضی شکل خود را از دست می‌دهد و موزی شکل (Banana-like) می‌شود (شکل ۶-۲).

۲ـ **غالباً یک پلاک اندوکاردی در مسیر خروجی بطن چپ قرار دارد و لت قدامی میترال ضخیم شده است.** این یافته‌ها حاکی از **تماس لت قدامی میترال با سپتوم** در طول سیستول بطنی می‌باشد و موجب انسداد عملکردی مجرای خروجی بطن چپ می‌شود.

۳ـ مشخصات هیستولوژیک HCM عبارتند از: **الف) هیپرتروفی شدید میوسیت‌ها، ب) بی‌نظمی میوسیت (و میوفیبرها)، ج) فیبروز بینابینی.**

▫ **پاتوژنز:** تقریباً تمام موارد HCM در اثر **موتاسیون نقطه‌ای Missense** در **ژن کد کننده پروتئین‌های سارکومری** روی می‌دهد. این پروتئین‌ها سیستم انقباضی عضلات مخطط را ایجاد می‌کنند.

نکته: در بیشتر موارد، الگوی انتقال به صورت **اتوزوم غالب با بروز متغیر** می‌باشد.

1- Asymmetrical spetal hypertrophy

نکته‌ای بسیار مهم : تعداد زیادی از موارد کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک به دلیل موتاسیون اتوزوم غالب در ژن‌های کدکننده ساختمان انقباضی می‌باشند (به خصوص زنجیره سنگین β - میوزین).

نکته : در افراد مبتلا به آتاکسی فرد ریش و بیماری‌های ذخیره‌ای و در نوزادان مادران دیابتی، HCM مشاهده می‌شود.

▫ علائم بالینی: HCM با یک بطن چپ شدیداً هیپرتروفیه تظاهر می‌یابد که به صورت پارادوکس، دارای حجم ضربه‌ای بسیار کاهش یافته است. این اثر فیزیوپاتولوژیک در اثر اختلال در پر شدن دیاستولی و حجم کوچکتر حفره ایجاد می‌شود.

۱ - ۲۵٪ از بیماران دچار انسداد دینامیک خروجی بطن چپ توسط لت قدامی دریچه میترال می‌باشند.

۲ - کاهش برون‌ده قلبی و افزایش ثانویه فشار ورید ریوی باعث تنگی نفس کوششی و سوفل خروجی سیستولیک خشن[1] می‌شود.

۳ - در HCM، ترکیبی از موارد زیر موجب ایسکمی میوکارد و آنژین می‌شود (حتی در غیاب بیماری عروق کرونری): الف) هیپرتروفی شدید، ب) افزایش فشار بطن چپ و ج) کاهش جریان خون شریان کرونر داخل جداری

۴ - مشکلات بالینی اصلی عبارتند از:

الف) فیبریلاسیون دهلیزی همراه با ایجاد ترومبوز جداری

ب) اندوکاردیت حاد دریچه میترال

ج) CHF

د) آریتمی‌ها

هـ) مرگ ناگهانی

▫ درمان: با داروهای شل‌کننده بطنی، حال بیشتر بیماران بهتر می‌شود، گاهی برداشتن قسمتی از عضله سپتوم به روش جراحی، برای رفع انسداد خروجی ضروری است.

مثال: دختر ۱۵ ساله‌ای به طور ناگهانی هنگام مسابقه ورزشی غش می‌کند و علیرغم اقدامات احیاء قلبی - تنفسی فوت می‌کند. وی تنها سابقه حملات درد قفسه‌سینه هنگام ورزش را طی یک سال گذشته داشته است. محتمل‌ترین یافته در اتوپسی قلب این متوفی کدام است؟ (دستیاری - اسفند ۸۷)

الف) وزناسیون دریچه آئورت

ب) تنگی دریچه میترال و بزرگی دهلیز چپ

ج) رسوب وسیع هموسیدرین در عضله قلبی

د) میوسیت‌های هیپرتروفیک و نامنظم

پاسخ: د

کاردیومیوپاتی Restrictive (RCM)

▫ تعریف: کاردیومیوپاتی تحدیدی یا Restrictive با کاهش اولیه در ظرفیت بطنی مشخص می‌شود که موجب اختلال در پر شدگی بطنی در طول دیاستول می‌شود (به بیان ساده، دیواره سفت است). عملکرد انقباضی (سیستولیک) بطن چپ تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد. بنابراین، این بیماری می‌تواند با پریکاردیت فشارنده یا کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک اشتباه شود.

▫ اتیولوژی: RCM می‌تواند ایدیوپاتیک باشد یا همراه با سایر بیماری‌های سیستمیک باشد که میوکارد را تحت تاثیر قرار می‌دهند (مانند رادیاسیون، فیبروز، آمیلوییدوز، هموکروماتوز، سارکوییدوز یا اختلالات مادرزادی متابولیسم)

▫ مورفولوژی: در کاردیومیوپاتی Restrictive ایدیوپاتیک، بطن‌ها تقریباً اندازه طبیعی داشته یا مختصری بزرگ شده‌اند. حفره‌ها دیلاته نیستند و میوکارد سفت است.

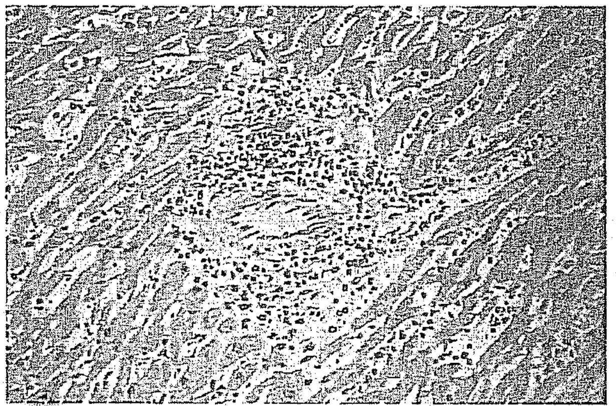
نکته : در RCM، دیلاتاسیون دو طرفه دهلیزها شایع است.

▫ تغییرات میکروسکوپیک: فیبروز بینابینی[2] وجود دارد که از میزان حداقل و Patchy تا شکل وسیع و منتشر متغیر است. دو نوع دیگر کاردیومیوپاتی Restrictive وجود دارند که عبارتند از:

۱ - فیبروز آندومیوکاردی: بیماری کودکان و بالغین جوان در آفریقا و دیگر مناطق گرمسیری می‌باشد. مشخصه این بیماری عبارت است از: فیبروز شدید اندوکارد و بافت زیر اندوکارد بطنی از آپکس تا دریچه‌های تریکوسپید و میترال.

نکته : این بیماری شایع‌ترین نوع کاردیومیوپاتی Restrictive در سراسر دنیا می‌باشد.

۲ - آندومیوکاردیت لوفلر: موجب فیبروز اندوکاردی می‌شود که به صورت تیپیک همراه با ترومبوزهای جداری بزرگ می‌باشد. اغلب یک هیپرائوزینوفیلی محیطی وجود دارد.



شکل ۷-۲. نمای بافت‌شناسی میوکاردیت به انفیلتراسیون التهابی لنفوسیتی در اطراف عروق خونی و بین میوسیت‌های قلبی توجه کنید.

میوکاردیت

▫ تعریف: در میوکاردیت، التهاب میوکارد وجود دارد. وجود التهاب، به تنهایی، برای میوکاردیت تشخیصی نمی‌باشد بلکه باید به میوکارد آسیب وارد شود.

▫ مورفولوژی: در میوکاردیت حاد، قلب می‌تواند طبیعی یا دیلاته به نظر برسد. میوکارد بطنی به صورت تیپیک، شل و اغلب لکه‌لکه[3] است (با کانون‌های لکه‌ای یا منتشر رنگ پریدگی و / یا خونریزی)، ممکن است ترومبوز جداری[4] وجود داشته باشد.

نکته : از نظر میکروسکوپی، در میوکاردیت فعال، انفیلتراسیون التهابی بینابینی همراه با نکروز کانونی میوسیت‌ها در مجاور سلول‌های التهابی مشاهده می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).

▫ انواع مورفولوژیک: انواع مورفولوژی‌های میوکاردیت عبارتند از:

۱ - میوکاردیت لنفوسیتیک شایع‌ترین است. در صورتی که بیمار پس از فاز حاد میوکاردیت زنده بماند، ضایعات التهابی یا بدون برجاگذاشتن تغییری بهبود می‌یابند و یا با فیبروز پیشرونده ترمیم پیدا می‌کنند (شکل ۷-۲).

۲ - میوکاردیت افزایش حساسیت دارای انفیلتراسیون بینابینی و دور عروقی می‌باشد که مشتمل است بر: لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و نسبت بالایی از ائوزینوفیل‌ها.

۳ - میوکاردیت سلول ژانت، از نظر مورفولوژیک، یک نوع جداگانه است که مشخصه آن عبارت است از: انفیلتراسیون وسیع سلول التهابی حاوی سلول‌های ژانت چند هسته‌ای (که در اثر ادغام ماکروفاژها ایجاد شده‌اند) که در میان آنها لنفوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و پلاسماسل‌ها قرار دارند. پروگنوز میوکاردیت سلول ژانت ضعیف می‌باشد. این اختلال احتمالا تهاجمی‌ترین نوع میوکاردیت

1- Harsh systolic ejection murmur

2- Interstitial fibrosis

3- Flabby and often mottled

4- Mural thrombi

لنفوسیتیک است و نکروز کانونی و اغلب نکروز وسیع همراه این اختلال مشاهده می‌شود.

۴ ـ **میوکاردیت شاگاس** یک نوع متمایز است. این تمایز براین اساس است که **تریپانوزوم‌ها**، میوفیبرهای عضلانی را به صورت پراکنده آلوده کرده‌اند و همراه آن **انفیلتراسیون التهابی نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و گاهی ائوزینوفیل‌ها** وجود دارد.

▣ پاتوژنز: عوامل ایجاد کننده میوکاردیت به گروه‌های زیر تقسیم می‌شوند:

۱ ـ **عفونت‌های ویروسی** که در آمریکا شایع‌ترین اتیولوژی هستند و انواع آن عبارتند از: **الف) بیشتر موارد در اثر کوکساکی ویروسی A و B و سایر انتروویروس‌ها؛ ب) سیتومگالوویروس؛ ج) ویروس HIV، د) سایر ویروس‌ها.**

نکته: عامل ویروسی را می‌توان به کمک تکنیک PCR جدا نمود.

۲ ـ **عوامل عفونی غیرویروسی:** از علل غیرویروسی می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

الف) Trypanosoma cruzi: عامل **بیماری شاگاس**، در این بیماری در طی ۲۰–۱۰ سال بعد نشانه‌های **CHF و آریتمی** ظاهر می‌گردند.

ب) Toxoplasma gondii: این عامل می‌تواند به ویژه در افراد مبتلا به **نقص ایمنی** موجب میوکاردیت شود.

ج) Trichinosis: تریشینوز شایع‌ترین بیماری کرمی است که موجب درگیری قلب می‌شود.

د) Borrelia burgdorferi: عامل **بیماری لایم** است که در ۵٪ موارد موجب میوکاردیت می‌شود.

۳ ـ **علل غیرعفونی میوکاردیت:** عبارتند از: الف) بیماری‌های سیستمیک با منشاء ایمنی مانند **لوپوس و پلی‌میوزیت**، ب) واکنش‌های **افزایش حساسیت به دارو (میوکاردیت افزایش حساسیت).**

▣ علائم بالینی: طیف بالینی میوکاردیت گسترده می‌باشد. در یک طرف طیف، بیماری **بی‌علامت** بوده بیمار بدون ایجاد عارضه بهبود می‌یابد و در سر دیگر، **نارسایی قلبی و آریتمی** به صورت ناگهانی شروع می‌شوند و گاهی منجر به **مرگ ناگهانی** می‌شود. بین این دو سر طیف، انواع دیگر تظاهرات بیماری وجود دارند که همراه با علایم مختلفی می‌باشند (مانند **خستگی، تنگی نفس، تپش قلب، درد و تب**). تظاهر بالینی میوکاردیت می‌تواند مشابه **MI حاد** باشد. گاهی، با گذشت سال‌ها، بیماران دچار میوکاردیت به سمت **کاردیومیوپاتی اتساعی (دیلاته)** پیشرفت می‌نمایند.

نکته‌ای بسیار مهم: **میوکاردیت می‌تواند سبب کاردیومیوپاتی اتساعی (دیلاته)** شود.

مثال: مرد ۲۰ ساله‌ای به دنبال درد قفسه صدری و آریتمی، قبل از رسیدن به بیمارستان فوت می‌کند. در اتوپسی به عمل آمده قلب وی تا حدودی متسع، شل و رنگ‌پریده بوده و دارای کانون‌های کوچک خونریزی می‌باشد. در بررسی عروق کرونر یافته پاتولوژیک دیده نشد. در بررسی میکروسکوپی میوکارد کانون‌هایی از انفیلتراسیون سلول‌های التهابی با ارجحیت تک‌هسته‌ای همراه درجاتی از نکروز در فاصله میوسیت‌ها به چشم می‌خورد. مهم‌ترین تشخیص کدام است؟

(دستیاری ـ اردیبهشت ۸۴)

الف) بیماری کاوازاکی — ب) کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک

ج) آندوکاردیت عفونی — د) میوکاردیت ویروسی

پاسخ: د

پریکاردیت

پریکاردیت اولیه غیرشایع می‌باشد.

▣ اتیولوژی: عوامل ایجاد کننده پریکاردیت عبارتند از:

۱ ـ عفونت عامل بیشتر موارد است. اکثراً **ویروس‌ها** علت بیماری هستند، هر چند، ارگانیسم‌های دیگر مثل **باکتری‌ها** و **قارچ‌ها** نیز می‌توانند موجب این بیماری گردند.

۲ ـ MI حاد

۳ ـ جراحی قلب

۴ ـ تابش اشعه به مدیاستن

۵ ـ فرآیندهایی که سایر ارگان‌های سینه‌ای را گرفتار کرده‌اند، مثل پنومونی و پلوریت

۶ ـ اورمی

نکته: **اورمی شایع‌ترین اختلال سیستمیک همراه پریکاردیت** می‌باشد.

نکته: علل ثانویه کمتر شایع عبارتند از: **تب روماتیسمی، لوپوس، بدخیمی‌های متاستازدهنده.**

▣ سیر بیماری: پریکاردیت می‌تواند به اشکال زیر باشد: ۱) در صورت وجود افیوژن قابل توجه عوارض همودینامیک فوری ایجاد نماید، ۲) بدون عارضه بهبود یابد، ۳) به سمت یک پروسه فیبروز کننده مزمن پیشروی نماید.

▣ مورفولوژی: ظاهر پریکاردیت حاد، بسته به عامل اتیولوژیک آن تا حدی متغیر است و شامل موارد زیر می‌شود:

۱ ـ در بیماران مبتلا به پریکاردیت ویرال یا اورمیک، اگزودا فیبرینی می‌باشد. این اگزودا ظاهر نامنظم و در هم برهم به پریکارد می‌دهد که **پریکاردیت نان و کره** (Bread - and - butter) نامیده می‌شود.

۲ ـ در پریکاردیت باکتریال حاد، اگزودا **فیبرینوپورولانت**[1] است (چرکی).

۳ ـ در پریکاردیت سلی **ماده پنیری شکل**[2] یافت می‌گردد.

۴ ـ پریکاردیت در اثر بدخیمی همراه با **اگزودای فیبرینی درهم بر هم** و **افیوژن خونی** می‌باشد.

۵ ـ متاستازها می‌توانند به صورت **برجستگی‌های نامنظم** دیده شوند، یا **غیرقابل دیدن باشند** (مانند لوسمی)

▣ سیر بیماری: در بیشتر موارد، پریکاردیت فیبرینی یا فیبرینوپورولانت بدون ایجاد عارضه بهبود می‌یابند. وقتی ترشحات چرکی یا پنیری گسترده وجود داشته باشد، بهبود یافتن می‌تواند موجب فیبروز شود **(پریکاردیت مزمن).**

نکته: در موارد شدید، قلب به شکلی در **بافت فیبروز** شدید حبس شده است که نمی‌تواند به صورت طبیعی انبساط پیدا کند. این حالت **پریکاردیت فشارنده** (Constrictive) نامیده می‌شود.

▣ علائم بالینی: به صورت کلاسیک، تظاهر پریکاردیت به شکل **درد قفسه سینه آتیپیک** می‌باشد که به فعالیت مرتبط نیست، با **خم شدن بدتر** می‌شود و همراه با Friction rub می‌باشد.

نکته: اگر پریکادیت حاد همراه با تجمع شدید مایع باشد، می‌تواند موجب **تامپوناد قلبی همراه با کاهش برون‌ده قلبی و شوک** شود.

افیوژن‌های پریکاردی

به صورت طبیعی، حدود ۵۰–۳۰ میلی‌لیتر مایع رقیق، شفاف و کهربایی رنگ[3] (سروزی) در ساک پریکاردی وجود دارد. انواع ترشحات پریکاردی عبارتند از:

۱ ـ **سروزی** (Serous): CHF، هیپوآلبومینمی به هر علتی

۲ ـ **خونابه‌ای** (Serosanguinous): ترومای بلانت قفسه سینه، بدخیمی، MI پاره شده یا دیسکسیون آئورت

۳ ـ **شیلوس** (Chylous): انسداد لنفاتیک در مدیاستن

▣ سیر بیماری: عواقب افیوژن‌های پریکاردی به قدرت کشیده شدن پریکارد پاریتال وابسته است که خود این، بستگی به **میزان و سرعت تجمع مایع** می‌باشد.

۱ ـ افیوژن‌هایی که به کندی ایجاد می‌شوند (حتی تا حد ۱۰۰۰ml)، می‌توانند بدون تظاهرات بالینی تحمل شوند.

۲ ـ اگر تجمع مایع حتی به میزان ۲۵۰ml ولی سریع باشد (مانند MI یا دیسکسیون آئورت پاره شده)، می‌توانند پر شدگی دیاستولی را به میزانی محدود کنند که **تامپوناد قلبی کشنده** ایجاد شود.

1- Fibrinopurulent
2- Caseation
3- Straw-colored

تومورهای قلبی

نئوپلاسم‌های متاستاتیک

شایع‌ترین تومورهای قلب، تومورهای متاستاتیک می‌باشند. هر چند که هر نوع بدخیمی می‌تواند قلب را گرفتار کند، تومورهای مشخصی دارای تمایل بیشتری برای متاستاز به قلب هستند. این تومورها به ترتیب شیوع عبارتند از: ۱ ـ کارسینوم ریه، ۲ ـ لنفوم، ۳ ـ کانسر پستان، ۴ ـ لوسمی، ۵ ـ ملانوم، ۶ ـ کارسینوم‌های کبدی، ۷ ـ کارسینوم کولون

نئوپلاسم‌های اولیه

تومورهای قلبی اولیه غیرشایع هستند و بیشتر آنها نیز خوش‌خیم می‌باشند. ۵ نوع از شایع‌ترین تومورهای اولیه قلب، هیچ پتانسیلی برای بدخیمی نداشته و ۹۰-۸۰٪ از تمام تومورهای اولیه قلب را تشکیل می‌دهند. تومورهای اولیه قلب به ترتیب کاهش شیوع (در بالغین) عبارتند از: **میگزوم، فیبروم، لیپوم، فیبروالاستوم پاپیلری، رابدومیوم و آنژیوسارکوم (مورد آخر بدخیم می‌باشد).**

▫ **میگزوم:** میگزوم شایع‌ترین تومورهای اولیه در قلب بالغین است و حدود ۹۰٪ آنها در دهلیزها قرار دارند (۸۰٪ در دهلیز چپ)

◉ **مورفولوژی:** میگزوم‌ها تقریباً همیشه منفرد بوده و بیشتر بر روی سوراخ بیضی[1] (سپتوم دهلیزی) قرار دارند. آنها از ضایعات کوچک (کوچکتر از 1cm) تا بزرگ (کوچکتر یا مساوی 10cm) متغیر بوده، چسبیده به دیواره یا پایه‌دار هستند. این ضایعات می‌توانند از توده‌های سفت، گرد تا ضایعات ویلوس شفاف و نرم با ظاهر ژلاتینی متغیر باشند. ضایعات پایه‌دار به اندازه‌ای متحرک هستند که می‌توانند در جریان سیستول داخل دریچه‌های میترال یا تریکوسپید بروند و انسداد متناوب ایجاد کنند. این قابلیت تحرک باعث تأثیر توپ شکسته (Wrecking-ball) شده و موجب آسیب لت‌های دریچه شود.

◉ **تغییرات میکروسکوپیک:** از نظر هیستولوژیک، میگزوم‌ها از سلول‌های میگزومی ستاره‌ای چند هسته‌ای[2] ساخته شده‌اند که دارای هسته‌های هیپرکروم می‌باشند. این سلول‌ها در یک زمینه غنی از موکوپلی‌ساکارید اسید قرار گرفته‌اند. خونریزی، ترومبوز سازمان نیافته و التهاب Mononuclear نیز معمولاً وجود دارند.

◉ **علائم بالینی:** تظاهرات بالینی اصلی به علل زیر رخ می‌دهند: ۱ ـ انسداد دریچه‌ای «توپی ـ دریچه‌ای» (Ball-Valve) ۲ ـ ایجاد آمبولی، ۳ ـ یک سندرم از علایم سرشتی شامل تب و بی‌حالی که علت احتمالی آن آزاد سازی اینترلوکین ۶ می‌باشد (یک مدیاتور اصلی پاسخ فاز حاد)

◉ **تشخیص:** اکوکاردیوگرافی روش تشخیص انتخابی است.

◉ **درمان:** برداشتن ضایعه به طریقه جراحی روش اصلی درمان است.

▫ **رابدومیوم‌ها:** شایع‌ترین تومورهای اولیه قلبی در شیرخواران و کودکان هستند. این تومورها بیشتر در همراهی با **توبروس اسکلروزیس** دیده می‌شوند.

◉ **مورفولوژی:** این ضایعات توده‌های میوکاردی کوچک و خاکستری ـ سفید بوده که قطر آنها تا چند سانتی‌متر می‌رسد و به داخل حفرات بطنی وارد می‌شوند.

◉ **مورفولوژی:** از نظر هیستولوژیک، این ضایعات مخلوطی از سلول‌های مختلف هستند. کاراکتریستیک‌ترین آنها، سلول‌های بزرگ، گرد یا چند ضلعی[3] هستند که واکوئل‌های متعدد غنی از گلیکوژن دارند. این واکوئل‌ها با نوارهایی از پلاسما جدا شده‌اند و سلول‌های عنکبوتی[4] نامیده می‌شوند.

مثال: کودکی ۲ ساله با علایم قلبی مراجعه نموده است. در بررسی انجام شده توده‌ای در دهلیز راست مشاهده می‌شود. در بررسی میکروسکوپی توده مزبور مخلوطی از سلول‌های بزرگ تا کوچک، گرد و چندوجهی حاوی واکوئل‌های گلیکوژن مشاهده می‌شود که توسط رشته‌های سیتوپلاسمیک از هم جدا گردیده‌اند (Spider cells). محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۹۰)

الف) لیپوم ب) رابدومیوم
ج) میگزوم د) فیبروم

پاسخ: ب

یادداشت

1- Fossa ovalis
2- Stellate, multinucleated myxoma cells
3- Large, rounded, or polygonal cell
4- Spider cell

۳

خون و بافت لنفاوی

آنالیز آماری سؤالات فصل ۳

⌑ درصد سؤالات فصل ۳ در ۱۵ سال اخیر: ۱۴/۳٪

⌑ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- آنمی فقر آهن، ۲- اسفروسیتوز ارثی، ۳- بیماری هموگلوبین H، ۴- لنفوم‌های غیرهوچکین (انواع) و هوچکین، ۵- انواع سلول رید اشترنبرگ، ۶- لوسمی‌های حاد و مزمن، ۷- جدول ۶-۳ و ۷-۳، ۸- DIC و ITP، ۹- سندرم همولیتیک اورمیک

اختلالات گلبول قرمز

اختلالات گلبول قرمز می‌توانند منجر به **آنمی** یا با شیوع کمتر **پلی‌سیتمی** شوند. آنمی با کاهش در ظرفیت اکسیژن‌رسانی خون مشخص می‌شود که غالباً به علت کاهش تودهٔ کلی RBCهای در گردش خون به کمتر از میزان نرمال می‌باشد.

نکته : آنمی به علت **خونریزی، افزایش تخریب و یا کاهش تولید گلبول‌های قرمز** ایجاد می‌گردد.

۱ ـ خونریزی حاد یا همولیز در افراد با تغذیه خوب با آزادشدن شدید **رتیکولوسیت‌ها** در خون محیطی مشخص می‌گردد و در مقابل کاهش تولید RBC، به صورت رتیکولوسیتوپنی مشخص می‌گردند.

۲ ـ عواقب بالینی آنمی به **شدت آن، سرعت ایجاد و مکانیسم پاتوژنیک زمینه‌ای** بستگی دارد.

۳ ـ اگر آغاز آنمی کند باشد، **مکانیسم‌های تطابقی** ایجاد می‌شوند که ظرفیت حمل اکسیژن را با مکانیسم‌های زیر افزایش می‌دهند: **افزایش حجم پلاسما، برون‌ده قلبی، میزان تنفس و سطوح ۲ و ۳ دی‌فسفوگلیسرات RBCها.**

تغییرات ذکر شده باعث کاهش تأثیر آنمی خفیف تا متوسط در افراد سالم می‌شوند ولی تأثیر کمی در افراد دچار اختلالات قلبی و ریوی دارند.

۴ ـ **رنگ پریدگی، خستگی و سستی** در تمام آنمی‌ها شایع هستند و اولین علامت مراجعه به پزشک در شایع‌ترین انواع (فقر آهن) هستند.

۵ ـ آنمی همولیتیک همراه با موارد زیر می‌باشد: **هیپربیلی‌روبینمی، زردی، و سنگ‌های صفراوی پیگمانته.**

۶ ـ آنمی ناشی از خونسازی غیرمؤثر (به‌علت مرگ زودرس پیش سازهای اریتروپوئید در مغز استخوان) با افزایش نامتناسب جذب آهن از روده همراه است که می‌تواند موجب افزایش آهن **(هموکروماتوز ثانویه)** و آسیب به **اعضای آندوکرین و قلب** شود.

۷ ـ اگر آنمی مادرزادی شدید (مانند بتاتالاسمی ماژور) درمان نشوند، موجب **کاهش رشد، اختلالات اسکلتی و کاشکسی** می‌شوند.

خونریزی (آنمی به علت از دست دادن خون)

به دنبال **خونریزی حاد**، خطری که بیشتر بیمار را تهدید می‌کند، **شوک** است نه آنمی. اگر بیمار زنده بماند، رقیق شدن خون فوراً شروع می‌شود و در عرض ۳-۲ روز تکمیل می‌گردد. در این حالت آنمی از نوع **نرموکروم نرموسیتیک** بوقوع می‌پیوندد.

نکته : از دست دادن مزمن خون موجب تخلیه ذخایر آهن شده و **آنمی فقر آهن** روی خواهد داد.

نکته : بهبود آنمی حاصل از اتلاف خون به صورت افزایش در سطح **اریتروپویتین** می‌باشد که تولید RBC را در عرض چند روز زیاد می‌کند.

آنمی‌های ناشی از افزایش تخریب RBCها

آنمی‌های همولیتیک

⊡ تعریف: طول عمر RBCهای طبیعی **۱۲۰ روز** است؛ آنمی‌های حاصل از افزایش سرعت تخریب RBC را **آنمی‌های همولیتیک** می‌نامند.

⊡ طبقه‌بندی: آنمی‌های همولیتیک براساس محل تخریب RBCها به دو گروه **داخل عروقی و خارج عروقی** تقسیم می‌شوند. ویژگی‌های کلی آنمی‌های همولیتیک عبارتند از:

۱ ـ افزایش تخریب RBC

۲ ـ افزایش جبرانی اریتروپوئز که به **رتیکولوسیتوز** منجر می‌شود.

۳ ـ احتباس محصولات تخریب RBC از جمله **آهن**

نکته : در آنمی‌های **شدید**، ممکن است خون‌سازی در **طحال، کبد و غدد لنفاوی** گسترش نماید.

◉ **همولیز داخل عروقی**: در همولیز داخل عروقی، هموگلوبینمی، هموگلوبینوری، هموسیدرینوری، هیپربیلی‌روبینمی غیر کنژوگه، زردی، نکروز توبولی حاد (ATN) و **فقدان هاپتوگلوبین** در پلاسما مشاهده می‌شود.

◉ **همولیز خارج عروقی**: در همولیز خارج عروقی که شایع‌تر از نوع داخل عروقی می‌باشد هموگلوبینمی و هموگلوبینوری وجود ندارد ولی کاهش هاپتوگلوبین، زردی، اسپلنومگالی و در موارد مزمن سنگ کیسه صفرا (سنگ پیگمانته) دیده می‌شود.

نکته : همولیز خارج عروقی عمدتاً در داخل **سلول‌های فاگوسیتی مونونوکلئر** یا دستگاه **رتیکولواندوتلیال (داخل کبد و طحال)** صورت می‌گیرد.

نکته : در آنمی همولیتیک مزمن، تغییرات متابولیسم آهن باعث افزایش جذب آهن از روده می‌شود. از آنجایی که دفع آهن اضافه در بدن محدود است در آنمی‌های همولیتیک، تجمع آهن ممکن است منجر به **هموسیدروز سیستمیک** و یا در موارد شدید، **هموکروماتوز ثانویه** گردد.

مثال: **مشاهدهٔ تمام موارد زیر در همولیز داخل عروقی حاد معمول است، بجز:** (پرانترنی ـ شهریور ۷۷)

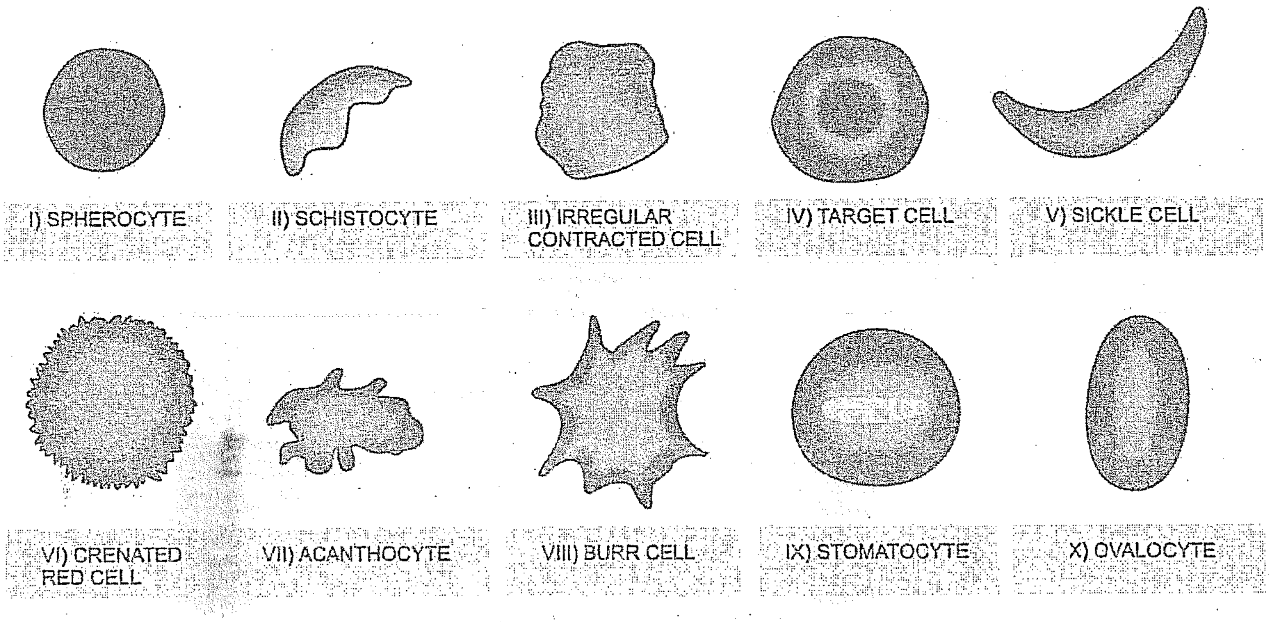
الف) هموگلوبینوری　　ب) هموگلوبینمی

ج) زردی (یرقان)　　د) اسپلنومگالی

پاسخ: د

اسفروسیتوز ارثی

⊡ تعریف: در این بیماری، ناهنجاری در **غشای گلبول قرمز** می‌باشد. **اریتروسیت‌ها کروی شده**، توانایی تغییرشکل‌پذیری آنها کاهش یافته و درنهایت منجر به تخریب در طحال می‌گردند. اسفروسیتوز ارثی به صورت **اتوزومال غالب** به ارث می‌رسد.



شکل ۱-۳. انواع گلبول قرمز غیرطبیعی

▣ پاتوژنز: در اسفروسیتوز ارثی، اختلال اولیه در پروتئین‌هایی است که اسکلت غشای RBC را تشکیل می‌دهند. چند نوع از این پروتئین‌ها یک شبکه درهم پیچیده بر سطح داخلی غشاء سلولی می‌سازند. پروتئین اصلی در این شبکه، اسپکترین می‌باشد. شایع‌ترین جزء موتاسیون یافته آنکیرین است. اگرچه موتاسیون‌های اسپکترین، Band 4.1 و Band 3 نیز گزارش گردیده‌اند.

نکته : طحال نقش مهمی در تخریب اسفروسیت‌ها ایفا می‌کند. RBCهای غیرطبیعی توسط طحال برداشت شده و توسط ماکروفاژها تخریب می‌شوند.

نکته : اسپلنکتومی در این بیماران بسیار مفید بوده سبب اصلاح آنمی می‌شود.

▣ مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک RBCها به شکل کروی درمی‌آیند و فاقد ناحیهٔ رنگ پریدهٔ مرکزی می‌باشند. رتیکولوسیتوز در خون محیطی نشانهٔ تحریک خونسازی در مغز استخوان می‌باشد. RBCهای فاگوسیت شده اغلب در ماکروفاژهای سینوزوئیدهای طحالی و خصوصاً درون طناب‌ها (Cords) مشاهده می‌شوند (شکل ۱-۳).

نکته : اگرچه اسفروسیت‌ها واضحاً دیده می‌شوند ولی تشخیصی (Diagnostic) نمی‌باشند، چرا که در هر شرایطی که غشای سلولی از دست برود مشاهده می‌گردند.

نکته : بزرگی طحال در اسفروسیتوز بیشتر و شایع‌تر از هر نوع دیگری از آنمی همولیتیک است.

نکته : در موارد طول کشیدهٔ اسفروسیتوز ارثی، هموسیدروز آشکار سیستمیک وجود دارد. سنگ کیسهٔ صفرا در ۵۰-۴۰٪ موارد از بیماران رخ می‌دهد.

▣ علایم بالینی: تظاهرات بالینی مشخص عبارتند از: آنمی، اسپلنومگالی و زردی. افزایش شکنندگی اسمزی (Osmotic fragility) یک یافتهٔ مشخص است که به تشخیص کمک می‌کند.

نکته : بحران آپلاستیک غالباً به وسیلهٔ عفونت پاروویروسی (پاروویروس B19) ایجاد شده و سبب توقف‌گذاری تولید RBC و بدتر شدن آنمی می‌گردد.

مثال: برای پسر ۱۶ ساله‌ای بررسی‌های مختلف جهت تشخیص علت کم‌خونی انجام شده است. تعدادی از نتایج بدین قرار است. وجود اسپلنومگالی، وجود سنگ کیسه صفرا، از بین رفتن ناحیه روشن مرکزی گلبول‌های قرمز در بررسی خون محیطی و افزایش شکنندگی اسمزی گلبول‌های قرمز؛ کدام یک از نتایج زیر در این بیمار قابل انتظار است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۶)

الف) افزایش مقدار اسپکترین غشا ب) تست کومبس مثبت
ج) رتیکولوسیتوز در خون محیطی د) وجود تارگت سل فراوان در خون محیطی

پاسخ: ج

مثال: جوانی با تشخیص سنگ کیسه صفرا در سونوگرافی به شما مراجعه می‌کند. در معاینه او آنمی و ساب ایکتر و طحال بزرگ وجود دارد، اولین قدم بعدی شما کدام است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۸)

الف) دیدن لام خون محیطی ب) انجام آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان
ج) اسکن کبد و طحال د) آندوسکوپی از دستگاه گوارش

پاسخ: الف

سیکل سل آنمی

▣ تعریف: جایگزینی والین به جای اسیدگلوتامیک در موقعیت ششم زنجیرهٔ بتا گلوبین موجب تولید هموگلوبین داسی HbS می‌شود. HbS در برابر مالاریای فالسیپاروم یک اثر محافظتی کوچک ولی مهم دارد. در یک فرد بزرگسال طبیعی HbA ۹۶٪، HbA_2 ۳٪ و HbF ۱٪ از هموگلوبین‌های فرد را تشکیل می‌دهند.

▣ پاتوژنز و اتیولوژی: مولکول HbS به هنگام از دست دادن اکسیژن، پلی‌مریزه شده، **شکل طبیعی RBC تغییر کرده، طول آن زیاد می‌شود و هلالی یا داسی** می‌شود. این تغییرات ابتدا **برگشت‌پذیر** می‌باشند ولی در نهایت به‌خاطر جذب کلسیم و از دست دادن آب و پتاسیم، **برگشت‌ناپذیر** می‌شوند.

۱ ـ عواملی که در داسی شکل شدن RBCها مؤثر هستند عبارتند از: **مقدار HbS سلول، وجود هموگلوبین‌های دیگر به غیر از HbS (مانند HbC) و مدت زمانی که RBCها در معرض فشار پایین اکسیژن هستند.**

۲ ـ HbS اگر با HbC همراهی داشته باشد به میزان بسیار بیشتری تجمع خواهد یافت بنابراین بیمارانی که **HbS و HbC را با هم دارند بیماری شدیدتری بروز** می‌دهند. در مقابل **HbF واکنش ضعیفی با HbS** نشان می‌دهد در نتیجه نوزادانی که با آنمی سیکل سل متولد می‌شوند، تا ۶-۵ ماهگی بدون علامت می‌باشند.

۳ ـ تمایل HbS بدون اکسیژن جهت تشکیل پلی‌مرهای نامحلول (که ایجاد آنمی سیکل سل می‌کنند)، شدیداً به غلظت HbS بستگی دارد. بنابراین دهیدراتاسیون RBC و افزایش غلظت هموگلوبین میزان داسی‌شدن RBCها را شدیداً تسهیل می‌کند و ممکن است سبب ایجاد انسداد عروق خونی کوچک شود.

جدول ۱-۳. طبقه‌بندی بالینی و ژنتیکی انواع تالاسمی

نامگذاری بالینی	ژنوتیپ	بیماری	ژنتیک مولکولی
β- تالاسمی			
تالاسمی ماژور	حالت هموزیگوت یا هتروزیگوت ترکیبی (β/β، β/β^+ یا β^+/β^+)	شدید، به‌طور مرتب نیازمند ترانسفیوژن خون است.	نقایص در رونویسی، پردازش، یا ترجمهٔ mRNA که موجب فقدان (β) یا کاهش (β^+) ساخت β گلوبین می‌شود.
β- تالاسمی (Trait)	β/β β^+/β	بدون علامت، آنمی خفیف میکروسیتیک یا میکروسیتوز بدون آنمی	
α- تالاسمی			
ناقل خاموش	$-\alpha/\alpha\alpha$	فاقد علامت، گلبول قرمز طبیعی	حذف‌های ژنی در یک یا هردوی لوکوس‌های α گلوبولین
صفت تالاسمی α	$--/\alpha\alpha$ (آسیایی)؛ $-\alpha/-\alpha$ (سیاهان آفریقا)	مشابه صفت β تالاسمی	
بیماری هموگلوبین H	$--/-\alpha$	آنمی با شدت متوسط	
هیدروپس جنینی	$--/--$	در درون رحم کُشنده است.	

۴ ـ داسی‌شکل شدن RBC باعث **انسداد عروق ریز و در نتیجه آسیب ایسکمیک بافتی** می‌شود (شکل ۱-۳).

۵ ـ انسداد عروق ممکن است با **عفونت، التهاب، دهیدراتاسیون و اسیدوز** شروع شده و بدتر گردد.

▣ **مورفولوژی:** تغییرات آناتومیک از سه جنبهٔ بیماری منشأ می‌گیرند: **الف) آنمی همولیتیک شدید مزمن، ب) افزایش شکسته شدن پیگمان هم و تشکیل بیلی‌روبین، ج) انسداد عروق کوچک که سبب ایسکمی بافتی و انفارکتوس می‌گردد.**

۱ ـ هم آنمی و هم استاز عروقی منجر به **تغییرات چرب (Fatty changes)** در قلب و کبد و توبول‌های کلیوی می‌شوند.

۲ ـ در رادیوگرافی‌های جمجمه **نمای Crew-cut** دیده می‌شود که به علت بازجذب استخوان همراه با ساخت استخوان جدید در سمت خارجی جمجمه بدنبال گسترش مغز استخوان است.

۳ ـ در بزرگسالان در کلیهٔ موارد **اتواسپلنکتومی** دیده می‌شود.

▣ **علایم بالینی: بیماری هموزیگوت آنمی سیکل سل معمولاً بعد از ماه ششم زندگی** نمایان می‌گردد. **آنمی شدید** بوده و مقدار **هماتوکریت از ۱۸٪ تا ۳۰٪** متغیر است. **رتیکولوسیتوز و هیپربیلی‌روبینمی** نیز مشاهده می‌شوند. سیر بیماری پیشرونده بوده و با دوره‌های ناگهانی که **بحران (Crisis)** نامیده می‌شوند، ادامه می‌یابد. **شدیدترین آنها بحران‌های انسدادی عروق یا بحران‌های دردناک** می‌باشند. بحران‌های دردناک ممکن است هر قسمتی را درگیر کنند اما شایع‌ترین آنها در **مغز استخوان** می‌باشد. بحران‌های دردناک مغز استخوان ممکن است به سمت **نکروز و انفارکتوس مغز استخوان** پیشرفت کنند.

۱ ـ **سندرم حاد قفسه سینه و سکته مغزی (Stroke)**، دو علت مرگ و میر ناشی از **ایسکمی** می‌باشند.

۲ ـ همچنین در این بیماری نیز مانند اسفروسیتوز ارثی، بحران‌های آپلاستیک با **عفونت‌های پاروویروسی** رخ می‌دهد.

۳ ـ مبتلایان به آنمی سیکل سل، بسیار **مستعد عفونت** هستند. هم کودکان و هم بالغین از نظر **عملکردی فاقد طحال** می‌باشند؛ لذا مستعد عفونت با **ارگانیسم‌های کپسول‌دار همانند پنوموکوک** می‌باشند.

۴ ـ **نقایص در مسیر فرعی کمپلمان** که اپسونیزه شدن باکتری‌های کپسول‌دار را مختل می‌کند، نیز مشاهده شده است. مبتلایان به آنمی سیکل سل مستعد **استئومیلیت سالمونلایی** می‌باشند.

▣ **تشخیص:** در آنمی سیکل سل شدید، **گلبول‌های قرمز داسی‌شکل** را می‌توان در اسمیر خون محیطی مشاهده نمود ولیکن در بیمار هتروزیگوت می‌توان با ایجاد **هیپوکسی** داسی‌شدن را القاء نمود. در نهایت تشخیص این بیماری براساس مشاهده **HbS در الکتروفورز** می‌باشد. تشخیص قبل از تولد را می‌توان با **آنالیز DNA در سلول‌های جنینی حاصل از آمنیوسنتز یا بیوپسی پرزهای کوریونی** مسجل نمود.

▣ **درمان:** درمان پروفیلاکتیک با **پنی‌سیلین** برای پیشگیری از **عفونت‌های پنوموکوکی** در این بیماران بسیار اهمیت دارد. هیدروکسی اوره در درمان این بیماران استفاده می‌شوند.

تالاسمی

تعریف: یک گروه هتروژن از اختلالات ارثی **ساخت هموگلوبین** هستند که در اثر موتاسیون‌های ایجاد کنندهٔ کاهش تولید α **یا** β**-گلوبین** بوجود می‌آیند.

▣ **پاتوژنز مولکولی:** تالاسمی به صورت **اتوزوم هم غالب (codominant)** به ارث می‌رسند.

۱ ـ در α تالاسمی ساخت **زنجیرهٔ α ـ گلوبین** کاهش می‌یابد در صورتی که در β تالاسمی، **زنجیرهٔ β ـ گلوبین** یا اصلاً ساخته نمی‌شود (β^0) یا به شدت دچار نقص است (β^+).

۲ ـ آنمی در β تالاسمی غالباً به دو دلیل رخ می‌دهد، یکی آنکه کاهش ساخت زنجیره‌های β ـ گلوبین، **منجر به کاهش MCHC و هیپوکروم و میکروسیت شدن RBC** می‌شود و دیگر آنکه مازاد **زنجیره‌های α ـ گلوبین در RBC رسوب کرده منجر به همولیز می‌گردند.**

۳ ـ α ـ **تالاسمی‌ها** معمولاً به علت حذف لکوس‌های ژن α ـ گلوبین ایجاد شده و آنمی همولیتیک و خونسازی غیرمؤثر ایجاد شده در آنها **خفیف‌تر** از β تالاسمی می‌باشد. شدت بالینی α ـ تالاسمی براساس از دست دادن **یک تا چهار ژن** از هر کروموزوم تعیین می‌شود. از دست دادن یک ژن منفرد α ـ تالاسمی، منجر به ایجاد **حامل سالم** می‌شود، از دست دادن سه ژن α ـ گلوبین منجر به تجمع مازاد زنجیره‌های β ـ گلوبین و تشکیل **تترامرهای پایدار** در سلول می‌گردد و از دست رفتن هر چهار ژن موجب **مرگ جنین داخل رحم** می‌شود.

▣ مورفولوژی: تغییرات مورفولوژیک β تالاسمی مینور عبارتند از: آنمی هیپوکروم میکروسیتیک همراه با سلول‌های هدف (Target). در تالاسمی ماژور، میکروسیتوز و هیپوکرومی شدیدتر است و دیگر تغییرات مشاهده شده عبارتند از: آنیزوسیتوز، پویکیلوسیتوز، رتیکولوسیتوز و نرموبلاست (حاکی از تحریک خونسازی).

۱ ـ تغییرات آناتومیک ایجاد شده در β تالاسمی شدید شامل، دفورمیتی‌های اسکلتی، اسپلنومگالی، هپاتومگالی، لنفادنوپاتی، کندی رشد، کاشکسی و هموسیدروز شدید می‌باشند.

۲ ـ موتاسیون‌هایی که منجر به تولید mRNA غیرعادی (aberrant) می‌شوند شایع‌ترین علت تالاسمی β می‌باشند.

۳ ـ در تالاسمی شدید، اسمیر خون محیطی گلبول‌های قرمز کوچک، رنگ‌پریده و به شکل منظم را نشان می‌دهد.

۴ ـ برخی گلبول‌های قرمز دچار توزیع ناهنجار هموگلوبین می‌باشند که به آنها سلول‌های هدف (Target cell) گفته می‌شود.

۵ ـ در مجموعه‌های گلبول‌های قرمز در مغز استخوان دگرگونی شدید به طرف انواع اولیه (Primitive) مشاهده می‌شود. تغییرشکلهای استخوانی به دلیل گسترش خونسازی دیده می‌شود. طحال و کبد بزرگ می‌شوند.

۶ ـ کودکان مبتلا به تالاسمی شدید از تکامل نرمال بازمانده و تقریباً از بدو تولد رشد آنها به تاخیر خواهد افتاد.

۷ ـ افزایش بار آهن (هم آهن موجود در RBCها و هم جذب روده‌ای) اگر با داروهای حذف‌کننده آهن درمان نشود، سبب نارسایی قلبی می‌گردد؛ نارسایی قلبی که متعاقب هموکروماتوز ثانویه بوجود می‌آید یک علت مهم مرگ بیماران در دهه‌های ۲ و ۳ است.

۸ ـ بیماران مبتلا به تالاسمی مینور فقط یک آنمی هیپوکروم میکروسیتیک دارند.

۹ ـ تشخیص β ـ تالاسمی خفیف با الکتروفورز هموگلوبین انجام می‌شود که نشان‌دهندهٔ کاهش HbA و سطح افزایش یافته HbA_2 می‌باشد.

۱۰ ـ در بیماران مبتلا به تالاسمی شدید، در الکتروفورز هموگلوبین، کاهش شدید یا فقدان HbA، افزایش HbF و سطوح طبیعی یا افزایش یافته HbA_2 مشاهده می‌شود.

مثال: پسر ۷ ساله‌ای به علت کم‌خونی بستری گردید. در معاینه اسپلنومگالی و رنگ‌پریدگی مشاهده شد. در بررسی خون محیطی تعداد زیادی سلول تارگت (Target cell) گزارش شده است. در آزمایش خون میزان آهن و فریتین بالا و میزان TIBC کاهش نشان داد. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۷۶)

الف) آنمی فقرآهن　　ب) کالاآزار
ج) تالاسمی　　د) مالاریا

پاسخ: ج

مثال: ژنوتیپ بیمار مبتلا به بیماری هموگلوبین H (HbH Disease) عبارت است از: (پرانترنی ـ اسفند ۷۷)

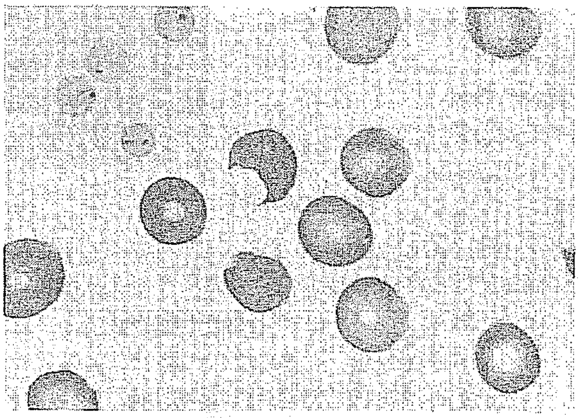
الف) $--/-\alpha$　　ب) β'/β'
ج) $--/\alpha\alpha$　　د) β'/β

پاسخ: الف

کمبود گلوکز ـ ۶ ـ فسفات دهیدروژناز (G6PD)

▣ تعریف و پاتوژنز: در این اختلال هموگلوبین به دنبال اختلال در ساخت گلوتاتیون در برابر مواد اکسیدان دناتوره شده و رسوب می‌کند. این اختلال تا زمانی که گلبول‌های قرمز در معرض آسیب اکسیدان ناشی از داروها یا عفونت‌ها قرار نگرفته‌اند، هیچ علامتی ندارد. همولیز معمولاً در طی یک دوره ۳-۲ روزه پس از مصرف دارو اتفاق می‌افتد. ژن G6PD بر روی کروموزوم X قراردارد.

نکته: داروهای مسبب این وضعیت عبارتند از: آنتی‌مالاریاها (مثل پریماکین) سولفونامیدها، نیتروفورانتوئین، فناستین، آسپیرین (با دوز بالا) و مشتقات VitK.



شکل ۲-۳. لام خون محیطی در G6PD. به سلول‌های گاز زده (Bite cells) و اجسام هاینز (در چهارگوش بالای تصویر) توجه کنید.

▣ مورفولوژی: هموگلوبین در داخل گلبول‌های قرمز خراب شده به شکل انکلوزیون‌هایی به نام اجسام هاینز (Heinz bodies) رسوب می‌نماید. در G6PD «سلول‌های گاز زده» (Bite cells) نیز مشاهده می‌شوند (شکل ۲-۳).

نکته: در کمبود G6PD در مردان تمام RBCها دچار کمبود آنزیمی خواهند شد در حالی که زنان غالباً حامل بدون نشانه می‌باشند مگر آن که RBCهای آنها دچار لیونیزاسیون نامطلوب (عدم فعالیت اتفاقی کروموزوم X سالم) شوند.

مثال: خانمی ۲۰ ساله پس از خوردن کوتریموکسازول به علت طپش قلب، بی‌حالی و تیره شدن ادرار به درمانگاه مراجعه کرده است. برادروی نیز چنین سابقه‌ای را ذکر می‌کند. در بررسی‌های آزمایشگاهی انجام شده، هماتوکریت کاهش یافته و در گلبول‌های قرمز اجسام هاینز (Heinz) گزارش شد. ژن مسئول بیماری روی کدام کروموزوم است و کدام پدیده در این بیمار سبب بروز بیماری شده است؟

الف) کروموزوم X ـ لیونیزاسیون نامناسب
ب) کروموزوم اتوزوم ـ اسفروسیتوزارثی
ج) کروموزوم اتوزوم ـ نقص ژن PIGA
د) کروموزوم X ـ نقص فاگوسیتوز

پاسخ: الف

هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)

▣ تعریف و پاتوژنز: تنها نوع آنمی همولیتیک به حساب می‌آید که به دنبال یک نقص غشایی اکتسابی ثانویه به موتاسیونی است که سلول‌های بنیادی میلوئید را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

نکته: ژن موتاسیون یافته در PNH، PIGA می‌باشد. PIGA وابسته به کروموزوم X می‌باشد؛ بنابراین سلول‌های طبیعی تنها یک ژن PIGA فعال دارند.

نکته: شبانه بودن همولیز به علت اسیدی شدن خون در طول شب (در اثر احتباس CO_2) می‌باشد. ممکن است pH اسیدی همولیز را تسهیل کند.

▣ یافته‌های بالینی: این بیماران به همولیز داخل عروقی مبتلا شده و قابلیت زیادی برای عفونت‌ها و ترومبوزهای داخل عروقی دارند.

۱ ـ از آنجایی که در PNH تمام رده‌های میلوئید درگیر می‌شوند، جهش‌های مولد این اختلال بایستی در سلول‌های بنیادی Multipotent ایجاد شوند.

۲ ـ PNH، اغلب در زمینه نارسایی اولیه مغز استخوان (آنمی آپلاستیک) ایجاد می‌شود.

آنمی‌های ایمنوهمولیتیک

▣ تعریف: آنتی‌بادی‌هایی که عوامل مشخصی (Determinants) را بر روی غشای RBCها تشخیص می‌دهند، آنمی‌های ایمنوهمولیتیک را ایجاد می‌نمایند.

جدول ۲-۳. تقسیم‌بندی آنمی‌های ایمونوهمولیتیک

- آنتی‌بادی گرم
  - اولیه (ایدیوپاتیک)
  - ثانویه: نئوپلاسم‌های لنفوئید سلول B (مثل CLL)، بیماری‌های اتوایمیون (SLE)، داروها (آلفا متیل‌دوپا، پنی‌سیلین، کینیدین)
- آنتی‌بادی سرد
  - حاد: عفونت مایکوپلاسما، منونوکلئوز عفونی
  - مزمن: ایدیوپاتیک، نئوپلاسم‌های لنفوئید سلول B (مثل لنفوم لنفوپلاسماسیتیک)

تشخیص آزمایشگاهی: جهت تشخیص آنتی‌بادی‌های گوناگون در آنمی‌های ایمونوهمولیتیک، از **آزمون کومبس** استفاده شده است. در این آزمون **آنتی‌بادی‌های ضد RBC** شناسایی می‌شوند. آزمون کومبس دو نوع است:

۱ ـ **آزمون کومبس مستقیم:** آنتی بادی‌های سطح RBC را نشان می‌دهد.

۲ ـ **آزمون کومبس غیرمستقیم:** آنتی بادی‌ها را در سرم بیمار نشان می‌دهد.

آنمی‌های ایمونوهمولیتیک ناشی از آنتی‌بادی گرم: این آنمی‌ها با وجود ایمونوگلوبولین G (IgG) یا ندرتاً IgA که در دمای ۳۷ **درجه** فعال می‌شود، مشخص می‌گردند. بیشتر از ۶۰٪ موارد **ایدیوپاتیک** (اولیه) هستند. $\frac{1}{4}$ موارد نیز ثانویه به یک بیماری زمینه‌ای سیستم ایمنی (مثلاً SLE) می‌باشند و یا ناشی از **دارو** هستند.

۱ ـ پاتوژنز همولیز اغلب مربوط به **اپسونیزاسیون RBCها با اتوآنتی‌بادی‌ها و فاگوسیته شدن آنها در طحال و هر جای دیگر** می‌باشد.

۲ ـ **سلول‌های اسفروسیت** در این بیماری دیده می‌شوند (۱۰۰٪ امتحانی).

۳ ـ اکثر این بیماران مبتلا به **آنمی خفیف مزمن و بزرگی متوسط طحال** هستند و اغلب نیاز به درمان ندارد.

۴ ـ α ـ **متیل دوپا** از طریق ایجاد **اتوآنتی‌بادی** علیه آنتی‌ژن‌های RBC، از جمله آنتی ژن Rh ایجاد همولیز می‌کند.

۵ ـ **پنی سیلین** به عنوان **هاپتن** عمل می‌کند.

آنمی‌های ایمونوهمولیتیک ناشی از آنتی‌بادی سرد: این آنمی‌ها به علت وجود IgM که در درجه حرارت‌های **کمتر از ۳۰ درجه** سانتی‌گراد موجب بیماری می‌شوند، بوجود می‌آیند. هرچند IgM به خوبی کمپلمان را فیکس می‌کند، ولی از آنجایی که حداکثر فعالیت کمپلمان در ۳۷°C است اغلب لیز سلولی رخ نمی‌دهد بلکه سلول‌های پوشیده از آنتی بادی و کمپلمان در نواحی گرمتر، IgM آزاد کرده و فقط دارای C3b می‌شوند که یک اپسونین می‌باشد و باعث **همولیز خارج عروقی** می‌گردد.

۱ ـ این نوع آنمی معمولاً در **نواحی دیستال (دست و پنجه‌ها)** رخ می‌دهد.

۲ ـ آگلوتینین‌های سرد در طی دوره بهبود از **مایکوپلاسما پنومونیه و منونوکلئوز عفونی** ایجاد می‌شوند. آنمی‌های حاصله خفیف و گذرا هستند و اهمیت بالینی ندارند.

۳ ـ در این بیماران ممکن است **پدیدهٔ رینود** مشاهده شود.

۴ ـ آنمی مزمن ناشی از **آگلوتینین سرد** ممکن است به صورت ایدیوپاتیک و یا ثانویه به اختلالات لنفوپرولیفراتیو رخ دهد.

مثال: بیماری دچار کم‌خونی با تست کومبس مستقیم مثبت می‌باشد. کدام یک از یافته‌های زیر در این بیمار <u>کمتر</u> دیده می‌شود؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۰)

الف) مشاهده اسفروسیت در خون محیطی

ب) بزرگی متوسط طحال

ج) مشاهده سلول حاوی هموسیدرین در ادرار

د) افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم در خون

پاسخ: ج

مثال: فردی با کم‌خونی مراجعه نموده است، در آزمایش، کومبس مستقیم مثبت بود و تعدادی اسفروسیت در خون محیطی دیده شد، کدام یک از بیماری‌های زیر بیشتر مطرح می‌باشد؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۳)

الف) کم‌خونی همولیتیک ایدیوپاتیک ب) اسفروسیتوز ارثی

ج) هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه د) کم‌خونی داسی‌شکل

پاسخ: الف

مثال: در خانم ۳۷ ساله که در تماس با سرما دچار تغییر رنگ انگشتان می‌شود و دارای تست کومبس مثبت در ۴°C می‌باشد، کدام یک محتمل‌تر است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۵)

الف) وجود IgE در سطح گلبول‌های قرمز ب) وجود C3a در سطح گلبول قرمز

ج) وجود IgG در سطح گلبول قرمز د) وجود C3b در سطح گلبول قرمز

پاسخ: د

آنمی همولیتیک ناشی از ترومای مکانیکی به RBC

آنمی‌های همولیتیک ناشی از **دریچه‌های مصنوعی قلب یا تنگی و انسداد نسبی عروق**، از اهمیت بالینی بسیاری برخوردارند. آنمی همولیتیک تروماتیک می‌تواند به‌صورت اتفاقی هر فعالیتی که **ضربات فیزیکی مکرر** ایجاد می‌کند، رخ دهد (مانند **مسابقهٔ مارتون**[1])؛ ولی اهمیت بالینی این بیماری در افراد دارای **دریچه‌های مکانیکی** می‌باشد.

تنگ‌شدگی عروق به دلیل رسوب فیبرین در عروق کوچک در DIC، فشار خون بدخیم، SLE، TTP، HUS و سرطان منتشر می‌تواند موجب ایجاد **آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک** شود. از نظر مورفولوژیک در لام خون محیطی ممکن است **سلول‌های خاردار (Burr cells)**، **سلول‌های کلاه خودی (Helmet cells)** و **سلول‌های سه گوش (Triangle cells)** مشاهده شوند (شکل ۳-۳).

مثال: بیمار آقای ۶۵ ساله با آدنوکارسینوم مولد موسین معده است که دچار اکیموز شده و در بررسی آزمایشگاهی افزایش زمان PT و PTT و کاهش تعداد پلاکت با افزایش محصولات Fibrin splits وجود دارد. در بررسی اسمیر خون محیطی وی کدامیک دیده <u>نمی‌شود</u>؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۵)

الف) Burr cells ب) Fragmented RBC

ج) Helmet cells د) Target cells

پاسخ: د

مالاریا

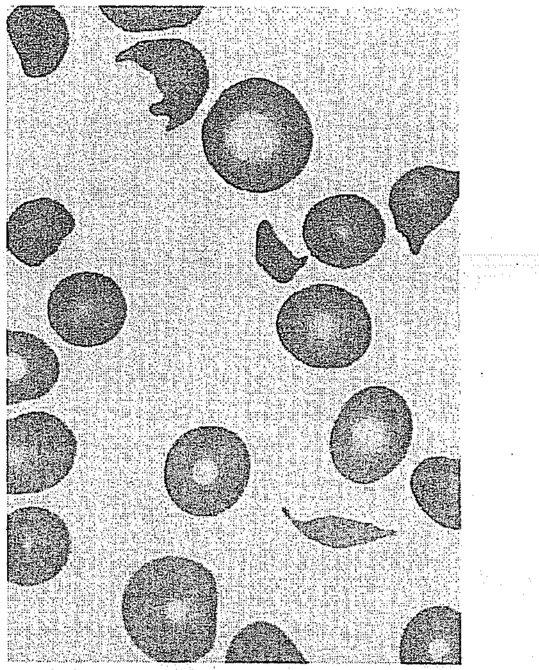
مالاریا توسط یکی از ۴ نوع پروتوزوآی زیر ایجاد می‌شود: **پلاسمودیوم فالسیپاروم (مالاریای سه به یک)**، مهمترین نوع بوده و یک **بیماری خطرناک با کشندگی بالا** می‌باشد. سه نوع دیگر پلاسمودیوم که انسان‌ها را آلوده می‌کنند **(پلاسمودیوم مالاریه، پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اوال)**، بیماری نسبتاً خوش‌خیمی ایجاد می‌نمایند.

اتیولوژی و پاتوژنز: تمام انواع مالاریا با نیش **پشهٔ آنوفل** ماده منتقل شده و تنها مخزن طبیعی آنها **انسان** می‌باشد. **اسپوروزوئیت‌ها** از نیش پشه وارد خون شده و سپس در سلول‌های کبدی تکثیر پیدا می‌کنند. پس از یک دورهٔ زمانی، **مروزوئیت‌ها** آزاد می‌شوند که وارد RBCها شده و **تکثیر غیرجنسی** خود را ادامه می‌دهند.

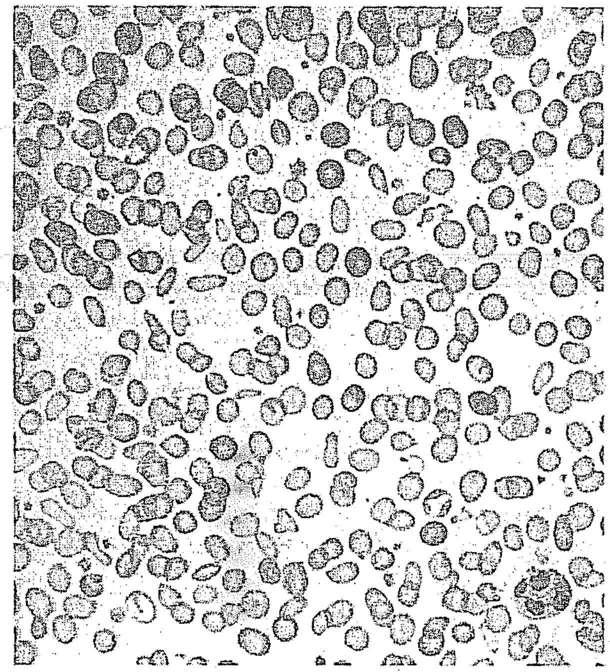
نکته: نوع اختصاصی مالاریا را می‌توان با **لام ضخیم خون محیطی** که به صورت مناسبی رنگ‌آمیزی شده باشند، تشخیص داد.

تظاهرات بالینی: مروزوئیت‌های مربوط به پلاسمودیوم فالسیپاروم، اوال و ویواکس هر **۴۸ ساعت** یکبار و **پلاسمودیوم مالاریه هر ۷۲ ساعت** یک بار با تخریب RBC به بیرون می‌ریزند. تظاهرات ناگهانی بالینی به صورت **احساس سرما، لرز و تب** همزمان با این حوادث روی می‌دهند. **مالاریای فالسیپاروم مهلک با درگیری شدید مغز** مشخص می‌گردد. در مالاریای مغزی بدخیم **رگ‌های مغز توسط RBCهای آلوده مسدود شده و باعث ایجاد تشنج، کوما و مرگ در عرض چند روز تا چند هفته** می‌شود.

1- Bongo drumming



شکل ۳-۳. آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک. به گلبول‌های قرمز قطعه‌قطعه شده (Fragmented RBCs) در بیمار مبتلا به HUS توجه کنید.



شکل ۴-۳. آنمی هیپوکرومیک - میکروسیتیک در فقر آهن. به RBCهای کوچک توجه کنید.

نکته: پلاسمودیوم فالسیپاروم به RBCهایی بیشتر حمله می‌کند که دارای ICAM-I باشند.

نکته: انگل‌ها، RBC را تخریب کرده و آنمی همولیتیک ایجاد می‌کنند.

نکته: هیپرپلازی سیستم فاگوسیت مونونوکلئر بدن منجر به اسپلنومگالی شدید و با شیوع کمتر هپاتومگالی می‌شود.

نکته: بیماران مبتلا به مالاریای فالسیپاروم ممکن است دچار عارضه‌ای نادر ولی خطرناک به نام تب آب سیاه (Black water fever) شوند که با همولیزی شدید همراه است که به زردی، هموگلوبینمی و هموگلوبینوری منجر می‌شود.

آنمی‌های ناشی از کاهش خونسازی

آنمی فقر آهن

▫ **تعادل آهن در بدن:** ۱۰٪ از جمعیت کشورهای پیشرفته و ۵۰-۲۵٪ از افراد کشورهای در حال توسعه آنمی دارند. کمبود آهن (Iron deficiency) که شایع‌ترین نوع کمبود تغذیه‌ای و شایع‌ترین علت آنمی می‌باشد. به دلیل آنکه **فریتین سرم** به‌طور عمده از منبع آهن ذخیره شده مشتق می‌گردد، سطح آن یک شاخص مناسب برای کفایت ذخایر آهن بدن است. تعادل آن به‌طور عمده به وسیله تنظیم جذب آهن رژیم غذایی حفظ می‌شود. حدوداً ۸۰٪ از آهن دارای عملکرد بدن در هموگلوبین وجود دارد و باقی آن در میوگلوبین و آنزیم‌هایی نظیر کاتالاز و سیتوکروم یافت می‌شود. ۲۰-۱۵٪ از آهن کل بدن به صورت ذخیره در هموسیدرین و فریتین، یافت می‌شود.

۱ - بررسی **ذخایر آهن مغز استخوان** یک روش قابل اعتماد ولی تهاجمی برای سنجش محتوای آهن بدن می‌باشد.

۲ - آهن در داخل **پلاسما** با اتصال به **ترانسفرین** حمل می‌شود.

۳ - تعادل آهن، عمدتاً به وسیله تنظیم جذب آهن رژیم غذایی حفظ می‌گردد.

۴ - آهن در **دئودنوم** جذب می‌شود. جذب آهن توسط ناقلین مشخصی صورت می‌گیرد. **ناقل شماره ۱ فلز دوظرفیتی (DMT_1)** کار انتقال آهن احیا شده (توسط فریک ردوکتاز) را از غشای رأسی به سیتوپلاسم برعهده دارد.

▫ **اتیولوژی:** آنمی فقر آهن ممکن است در اثر **کمبودهای تغذیه‌ای، سوء جذب، افزایش تقاضا در دوران حاملگی یا شیرخوارگی و از دست دادن مزمن خون** ایجاد شود.

از دست دادن مزمن خون مهمترین علت آنمی فقرآهن در جهان غرب است. این دفع خون شاید از دستگاه گوارش (زخم پپتیک، سرطان کولون، هموروئید، کرم قلاب‌دار) یا دستگاه تناسلی زنانه (منوراژی، متروراژی، سرطان‌ها) باشد.

▫ **سیر بالینی:** مراحل مختلفی که در اثر کمبود آهن به تدریج ایجاد می‌شوند به ترتیب عبارتند از:

۱ - **در ابتدا تخلیهٔ ذخایر آهن ایجاد می‌شود که با کاهش فریتین سرم و تهی شدن آهن قابل رنگ آمیزی مغز استخوان مشخص می‌گردد.**

۲ - **کاهش آهن در گردش که با کاهش آهن سرمی و افزایش ظرفیت اتصالی آهن سرم** (TIBC) مشخص می‌شود.

۳ - **کاهش هموگلوبین، میوگلوبین و دیگر ترکیبات آهن**، ممکن است حتی اختلال در کارآیی فرد و کارکرد مغز و کاهش قدرت ایمنی نیز ایجاد شود.

▫ **مورفولوژی:** از نظر مورفولوژیک آنمی فقر آهن به صورت **آنمی هیپوکروم میکروسیتیک همراه با هیپرپلازی مختصر مغز استخوان** تظاهر می‌یابد. خونسازی خارج از مغز استخوان، غیرشایع است **(شکل ۴-۳)**.

▫ **علائم بالینی:** در اکثر موارد، آنمی فقر آهن **بدون علامت** است. تظاهرات غیراختصاصی، ضعف، بی‌قراری و رنگ‌پریدگی ممکن است در موارد شدید وجود داشته باشند. آنمی شدید و طولانی‌مدت با **نازک‌شدن، پهن‌شدن و نهایتاً قاشقی‌شدن ناخن‌ها** تظاهر می‌یابد. یک علامت عجیب و رفتار عصبی کاراکتریستیک برای آنمی فقر آهن، پیکا می‌باشد، که تعریف آن مصرف مواد غیرغذایی مثل خاک و گل می‌باشد.

▫ **معیارهای تشخیصی:** براساس علائم بالینی و هماتولوژیک با موارد زیر تشخیص داده می‌شود:

۱ - گلبول‌های قرمز هیپوکروم و میکروسیتیک

۲ ـ پایین بودن آهن و فریتین سرم
۳ ـ افزایش ظرفیت کل اتصال آهن پلاسمایی (TIBC)
۴ ـ کاهش اشباع ترانسفرین پلاسما
۵ ـ پاسخ مناسب به درمان با آهن

نکته‌ای بسیار مهم: در کسانی که دارای تغذیه کافی هستند، آنمی هیپوکروم میکروسیتی یک بیماری نیست، بلکه نشانه‌ای از اختلال زمینه‌ای است.

مثال: خانم ۲۶ ساله‌ای با تابلوی کم‌خونی مراجعه نموده است. در بررسی خون محیطی، MCV پایین و رتیکولوسیت ۰/۴ درصد (کاهش یافته) می‌باشد. کدام یک از موارد زیر محتمل‌تر است؟ (پره‌انترنی ـ اسفند ۸۰)

الف) کم‌خونی فقرآهن
ب) کم‌خونی مگالوبلاستیک
ج) کم‌خونی آپلاستیک حاصل از مصرف کلرامفنیکل
د) کم‌خونی همولیتیک حاصل از مصرف متیل‌دوپا

پاسخ: الف

مثال: خانمی ۳۰ ساله به علت ضعف عمومی مراجعه نموده است. در بررسی انجام شده، نتایج زیر مشخص می‌شود.

Hb=8.5 g/dL
MCV=69 fl
RBC: $4.5 \times 10^6/\mu L$
Reticulocyte Count: 0.2%

کدام آزمایش زیر کمک‌کننده‌تر است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۷۹)

الف) اندازه‌گیری اسیدفولیک سرم
ب) اندازه‌گیری پروتوپورفیرین آزاد گلبول‌های قرمز
ج) الکتروفورز هموگلوبین‌های خون
د) اندازه‌گیری میزان آهن و TIBC سرم

پاسخ: د

مثال: کاهش فریتین سرم در کدام یک از حالات زیر بارزتر است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۱)

الف) کم خونی فقر آهن
ب) تالاسمی مینور
ج) کم خونی در بیماری‌های مزمن
د) اسفروسیتوزارثی

پاسخ: الف

آنمی بیماری‌های مزمن

بیماری‌های مزمنی که موجب آنمی می‌شوند عبارتند از: **عفونت‌های میکروبی طول کشیده** مثل استئومیلیت، آندوکاردیت باکتریایی و آبسهٔ ریه، **اختلالات ایمنی طول کشیده** مثل آرتریت روماتوئید و آنتریت رژیونال، **سرطان‌ها** مثل لنفوم هوچکین و کانسرهای ریه و پستان.

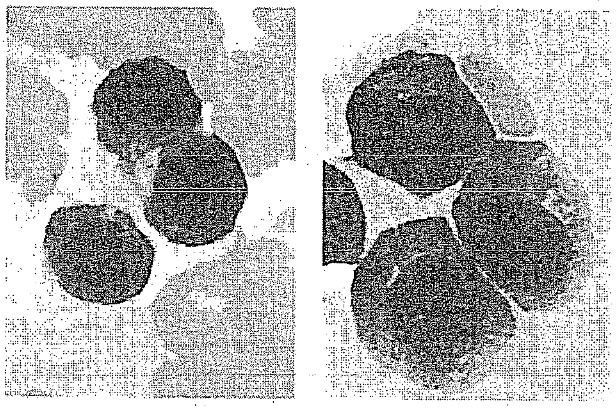
▣ **تشخیص:** معیارهای تشخیصی آنمی بیماری‌های مزمن عبارتند از:
۱ ـ سطح پایین آهن سرم (↓SI)
۲ ـ آنمی نرموکروم نرموسیتیک یا هیپوکروم میکروسیتیک
۳ ـ کاهش TIBC
۴ ـ ذخیره بالای آهن در مغز استخوان
۵ ـ سطح فریتین بالا

▣ **درمان:** تجویز **اریتروپویتین و آهن** می‌تواند آنمی را اصلاح کند ولی **درمان قطعی بیماری فقط با اصلاح مؤثر بیماری زمینه‌ای امکانپذیر است.**

مثال: در آزمایشات خانم ۲۵ ساله‌ای موارد زیر به چشم می‌خورد: کم‌خونی Microcytic, Hypochromic همراه آهن پایین سرم، TIBC پایین و فریتین بالا کدامیک از بیماری‌های زیر در مورد وی بیشتر صدق می‌کند؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۳)

الف) Iron Deficiency Anemia
ب) Sideroblastic Anemia
ج) Thalassemia Minor
د) Anemia Of Chronic Disease

پاسخ: د



شکل ۵-۳. مقایسه نرموبلاست (سمت چپ) با مگالوبلاست (سمت راست) در آنمی مگالوبلاستیک

آنمی‌های مگالوبلاستیک

آنمی‌های مگالوبلاستیک به‌طور شایع توسط **کمبود ویتامین B_{12} یا فولات** که هر دو جهت ساخت DNA ضروری هستند، ایجاد می‌شوند و خصوصیات زیر در آنها مشترک است:

۱ ـ پیش‌سازهای اریتروئیدی که به صورت غیرطبیعی بزرگ شده‌اند **(مگالوبلاست‌ها)** و تکامل هسته آنها عقب‌تر از تکامل سیتوپلاسم آنها است؛ که سبب ایجاد RBCهای بزرگ غیرطبیعی می‌شوند **(ماکروسیت‌ها). (شکل ۵-۳)**

۲ ـ ساخت غیرموثر گلبول‌های قرمز (مرگ مگالوبلاست‌ها در مغز استخوان) همراه با هیپرپلازی مگالوبلاستیک جبرانی.

۳ ـ گلبول‌های قرمز به‌طور غیرطبیعی بزرگ و بیضی شکل **(ماکرواوالوسیت)** با MCV بیشتر از ۱۱۰ (طبیعی بین ۸۲ تا ۹۲) هستند. **MCHC معمولاً در این بیماران طبیعی می‌باشد.**

۴ ـ **بزرگ شدن پیش سازهای گرانولوسیت** که موجب ایجاد **متامیلوسیت‌های غول‌آسا و نوتروفیل‌های هیپرسگمانته** می‌شود.

▣ **مورفولوژی:** اولین تغییر در خون محیطی، پدید آمدن نوتروفیل‌های هیپرسگمانته است که حتی قبل از شروع آنمی دیده می‌شوند و ممکن است تعداد لوب‌هایشان به ۵ عدد نیز یا بیشتر برسد.

۱ ـ در این بیماری **مغز استخوان** به دلیل افزایش مگالوبلاست‌ها، بسیار **پرسلول** است و پیش سازهای گرانولوسیت‌ها، **متامیلوسیت‌های غول آسا** را به وجود می‌آورند. مگا **کاریوسیت‌ها** نیز به طور غیرطبیعی **بزرگ** هستند و حاوی **هسته‌های چند لوبی** با اشکال عجیب می‌باشند.

۲ ـ ماکروسیت‌ها به دلیل بزرگ بودن، ممکن است هیپوکروم به نظر آیند ولی در حقیقت **MCHC طبیعی** می‌باشد.

۳ ـ پیش‌سازهای گرانولوسیتی و پلاکتی نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند؛ بنابراین، اکثر بیماران دارای **پان‌سیتوپنی** می‌باشند **(آنمی، ترومبوسیتوپنی و گرانولوسیتوپنی).**

▣ **آنمی ناشی از فقر فولات:** کمبود اسیدفولیک موجب آنمی مگالوبلاستیک می‌شود. غذاهای اسیدی و ماده‌ای که در لوبیا و سایر بقولات وجود دارد، **فنی‌توئین** و برخی داروهای دیگر، **بیماری سلیاک و اسپروی گرمسیری** جذب فولات را مهار می‌نمایند. **متوتروکسات** نیز با مهار متابولیسم فولات می‌تواند زمینه‌ساز آنمی مگالوبلاستیک باشد. تشخیص آنمی مگالوبلاستیک با اسمیر خون محیطی و مغز استخوان انجام می‌گیرد. علل کمبود فولات عبارتند از:

۱ ـ رژیم غذایی نامناسب (محدودیت اقتصادی و کهنسالان)
۲ ـ افزایش نیازهای متابولیک (بارداری و آنمی مزمن همولیتیک)

نکته: افتراق بین آنمی ناشی از کمبود فولات و $VitB_{12}$ با **اندازه‌گیری فولات و $VitB_{12}$** سرم و گلبول قرمز انجام می‌شود.

نکته : برخلاف کمبود $VitB_{12}$ در کمبود فولات ناهنجاری‌های نورولوژیک روی نمی‌دهند.

▫ آنمی ناشی از کمبود $Vit\ B_{12}$ یا آنمی پرنیسیوز: این آنمی به علت تولید ناکافی معده‌ای IF یا عملکرد ناقص فاکتور داخلی (IF) ایجاد می‌شود. آنمی پرنیسیوز به احتمال زیاد نتیجه یک واکنش اتوایمیون علیه سلول‌های پاریتال معدی و خود Intrinsic factor است. این حالت باعث ایجاد آتروفی مخاط معده می‌شود.

نکته : آنمی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود $VitB_{12}$ مشابه با کمبود فولات می‌باشد، با این تفاوت که کمبود $VitB_{12}$ منجر به یک اختلال دمیلینیزان خواهد شد که می‌تواند اعصاب محیطی و از همه مهمتر نخاع را درگیر نماید.

نکته : شایع‌ترین و مهمترین علت کمبود $VitB_{12}$، سوءجذب طولانی مدت می‌باشد.

▫ علائم بالینی: شروع تدریجی این بیماری در دهه‌های پنجم و ششم است. نشانه‌های بیماری شامل آنمی و از بین‌رفتن میلین راههای نخاعی خلفی - طرفی هستند. افزایش خطر بروز کانسر معده وجود دارد.

۱ - علائم عصبی در آنمی پرنیسیوز عبارتند از: بی‌حسی متقارن، سوزن سوزن شدن، سوزش پاها یا دست‌ها، بی‌ثباتی در راه رفتن و از بین رفتن احساس موقعیت به خصوص در پنجه‌ها.

۲- شدت تظاهرات نورولوژیک همراه با آنمی پرنیسیوز با میزان آنمی مرتبط نیست.

۳- آنمی ناشی از کمبود $VitB_{12}$ با تجویز فولات، بهبود می‌یابد ولی آنمی ناشی از کمبود فولات با تجویز $VitB_{12}$ بهبود پیدا نخواهد کرد.

یادآوری: معیارهای تشخیصی آنمی پرنیسیوز عبارتند از: ۱- سطح سرمی پایین $VitB_{12}$، ۲- سطح سرمی طبیعی یا افزایش یافتهٔ فولات، ۳- آنتی‌بادی‌های ضد IF سرم، ۴- آنمی مگالوبلاستی متوسط تا شدید، ۵- لکوپنی به همراه گرانولوسیت‌های هیپرسگمانته و ۶- پاسخ شدید رتیکولوسیتی (در عرض ۲ تا ۳ روز) متعاقب تجویز تزریقی VitB12.

مثال: در مورد کم‌خونی وخیم (Pernicious Anemia) کدام جمله صحیح است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۲)

الف) گلبول‌های سرخ بیمار، میکروسیت می‌باشند.
ب) آنتی‌بادی برعلیه سلول‌های اصلی (Chief Cells) معده از عوامل ایجاد آن است.
ج) تخریب نورون‌ها در قشر مغز در مراحل اولیهٔ بیماری رخ می‌دهد.
د) علایم کم‌خونی با تجویز اسیدفولیک برطرف می‌شود.
پاسخ: د

مثال: بیماری با علائم رنگ پریدگی، ضعف و بی‌حسی متقابل و از بین رفتن حس موقعیت مراجعه نموده است. یافته‌های محتمل در بررسی مغز استخوان و خون محیطی کدام یک از موارد زیر می‌باشد؟ (دستیاری - اسفند ۸۲)

الف) هیپرپلازی رده اریتروئید و وجود RBCهای هیپوکروم میکروسیت
ب) اریتروپوئز غیر مؤثر و RBCهای میکروسیت با نمای سلول هدف (Target Cell)
ج) مگالوبلاست‌ها و نوتروفیل‌های هیپر سگمانته
د) بلاست‌های فراوان حاوی اجسام آئور
پاسخ: ج

مثال: فردی به علت ضعف و بی‌حالی مراجعه نموده است. در معاینه مشخص شد درک حس‌های عمیق بیمار کاهش یافته است. در آزمایشات آنمی نسبتاً شدید، ترومبوسیتوپنی متوسط و لکوپنی دیده می‌شود. دیدن کدام یک از نتایج زیر در CBC محتمل‌تر است؟ (MCV طبیعی = ۸۰ تا ۱۰۰ فمتولیتر است)
(پذیرش دستیار - اسفند ۷۸)

الف) MCV=121 fL
ب) MCV=100 fL
ج) MCV= 85 fL
د) MCV = 65 fL
پاسخ: الف

مثال: در بررسی اسمیر خون محیطی مرد میانسالی با سابقهٔ گاسترکتومی و هموگلوبین 9gr/dL، تمام موارد زیر دیده می‌شود، بجز: (پرانترنی - شهریور ۸۷)

الف) ماکروسیتوز
ب) افزایش تارگت سل
ج) هیپرسگمانتاسیون هسته نوتروفیلی
د) وجود دانه‌های بازوفیلیک در سیتوپلاسم گلبول‌های قرمز
پاسخ: ب

مثال: بیماری با سابقه گاسترکتومی به علت خستگی و ضعف و بی‌حالی مراجعه کرده، در معاینه بالینی بیمار آنمیک به نظر می‌رسد، اشکال در اجابت مزاج و تغییر رنگ در مدفوع را ذکر نمی‌کند. چند مرتبه آزمایش مدفوع برای خون نیز داشته که منفی گزارش شده است، قدم بعدی که شما را به تشخیص هدایت می‌کند کدام است؟ (دستیاری - اسفند ۸۸)

الف) دیدن لام خون محیطی بیمار
ب) انجام آندوسکوپی فوقانی و تحتانی دستگاه گوارش
ج) انجام تست CEA برای کانسر کولون
د) MRI با ماده حاجب از دستگاه گوارش
پاسخ: الف

آنمی آپلاستیک

▫ تعریف: این بیماری با سرکوب سلول‌های بنیادی چندظرفیتی میلوئید که منجر به نارسایی مغز استخوان و پان‌سیتوپنی می‌شود، تشخیص داده می‌شود.

▫ اتیولوژی: در بیشتر از ۵۰٪ موارد، علت آن ایدیوپاتیک بوده ولیکن داروها و مواد شیمیایی مهمترین دلایل آنمی آپلاستیک ثانویه می‌باشند. آسیب مغز استخوان به واسطهٔ برخی عوامل از جمله عوامل آلکیله کننده، آنتی متابولیت‌ها، بنزن و کلرآمفنیکل، غالباً وابسته به دوز و برگشت‌پذیر است. ولی ممکن است به دنبال مصرف کلرآمفنیکل یا سولفونامیدها یک واکنش ایدیو سنکراتیک رخ دهد.

بعضی مواقع آنمی آپلاستیک پس از عفونت‌های ویروسی خاصی، که اغلب هپاتیت‌های ویروسی اکتسابی از جامعه می‌باشند، ایجاد می‌گردد. ویروس مسئول، شناخته شده نیست؛ اما هپاتیت‌های A، B و C مسئول نمی‌باشند. آپلازی مغز استخوان، چند ماه پس از بهبود هپاتیت، بی‌سر و صدا پیشرفت می‌کند. اختلالات ژنتیک نیز با نارسایی مغز استخوان مرتبط هستند. درصد کمی از بیماران با آنمی آپلاستیک اکتسابی، نقایصی را در تلومراز (که برای ثبات کروموزوم لازم است) به ارث برده‌اند.

▫ مورفولوژی: مغز استخوان هیپوسلولر بوده و میزان چربی افزایش یافته است (۹۰٪). این تغییرات در بیوپسی مغز استخوان بهتر مشاهده شده و اکثراً به یک Dry tap منجر می‌شوند.

۱ - تغییرات کبد چرب (Fatty change) نیز ممکن است به علت آنمی ایجاد گردد.

۲ - ترومبوسیتوپنی و گرانولوسیتوپنی ممکن است به ترتیب سبب خونریزی و عفونت‌های باکتریایی شوند.

۳ - در آنمی آپلاستیک بزرگی طحال و رتیکولوسیتوز وجود ندارد.

۴ - در صورت مشاهده اسپلنومگالی، تشخیص آنمی آپلاستیک رد می‌شود.

▫ درمان: پیوند مغز استخوان به خصوص در بیماران زیر ۴۰ سال روش بسیار مؤثری در درمان می‌باشد. در بیمارانی که کاندیدای مناسبی برای پیوند نیستند (مثلاً به دفعات خون دریافت کرده‌اند)، درمان سرکوب‌کننده ایمنی مفید است.

آنمی میلوفتیزیک

▫ تعریف: این نوع آنمی به علت جایگزینی مغز استخوان توسط تومورها و یا سایر ضایعات به وجود می‌آید. شایع‌ترین حالت به وسیلهٔ سرطان متاستاتیک ناشی از یک ضایعهٔ اولیه در پستان، ریه یا پروستات ایجاد می‌گردد.

▫ تظاهرات بالینی: در این بیماری، تظاهر اصلی انفیلتراسیون مغز استخوان شامل آنمی و ترومبوسیتوپنی می‌باشد. گلبول‌های سفید کمتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند.

جدول ۳-۳. فیزیوپاتولوژی انواع پلی‌سیتمی

- نسبی
  کاهش حجم پلاسما (غلیظ‌شدن خون)
- مطلق
  اولیه: پرولیفراسیون غیرطبیعی سلول‌های بنیادی میلوئید، میزان طبیعی یا پایین اریتروپویتین
  (پلی‌سیتمی ورا)، موتاسیون‌های فعال‌کننده ارثی رسپتور اریتروپویتین (نادر)
  ثانویه: افزایش سطح اریتروپویتین
  ۱ـ متناسب: بیماری ریوی، زندگی در ارتفاعات، بیماری سیانوتیک قلب
  ۲ـ نامتناسب: تومورهای مترشحهٔ اریتروپویتین (مثل کارسینوم سلول کلیوی، هپاتوم، همانژیوبلاستوم مخچه‌ای)، مصرف مخفیانه اریتروپویتین (مثلاً در ورزشکاران استقامتی)

- **مورفولوژی:** گرانولوسیت‌های نابالغ و پیش‌سازهای اریتروسیتیک نیز ممکن است مشاهده گردند (لکواریتروبلاستوز). **افزایش خفیف گلبول‌های سفید وجود دارد.**

نکته: مشخصهٔ آنمی میلوفتیزیک وجود RBCهای بدشکل (Misshapen red cells) در خون محیطی که بعضی از آنها قطره اشکی Tear drop هستند، می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی آنمی‌ها

تست‌های زیر برای تشخیص انواع آنمی مهم هستند:

۱ـ **ژل الکتروفورز:** برای تشخیص هموگلوبین‌های غیرطبیعی (مانند HbS)

۲ـ **تست کومبس:** تشخیص آنمی‌های ایمونوهمولیتیک

۳ـ **شمارش رتیکولوسیت:** برای افتراق میان آنمی‌های ایجاد شده در اثر تخریب گلبول قرمز (همولیز) با آنمی در اثر کاهش تولید **(نارسایی مغز استخوان)**

۴ـ **اندکس‌های آهن:** برای افتراق آنمی هیپوکروم میکروسیتیک ایجاد شده توسط فقر آهن، آنمی بیماری مزمن و تالاسمی مینور

۵ـ **غلظت ویتامین B_{12} و فولات در سرم و گلبول قرمز:** تشخیص علل اصلی آنمی مگالوبلاستیک

۶ـ **غلظت هاپتوگلوبین و بیلی‌روبین غیر کنژوگهٔ پلاسمایی:** تأیید تشخیص آنمی همولیتیک

۷ـ در مواردی که آنمی همراه با **ترومبوسیتوپنی یا گرانولوسیتوپنی** باشد، احتمال ارتباط بیماری با **آپلازی مغز استخوان یا انفیلتراسیون** مغز استخوان بیشتر است. در این موارد **بیوپسی مغز استخوان** الزامی است.

تفسیر نتایج آزمایشگاهی

۱ـ اگر تعداد رتیکولوسیت‌ها پایین باشد، آنمی به دلیل اختلال در تولید گلبول‌های قرمز است.

۲ـ اگر رتیکولوسیتوز (افزایش تعداد رتیکولوسیت‌ها) وجود داشته باشد، آنمی به علت تخریب RBCها می‌باشد. در این موارد در مغز استخوان هیپرپلازی اریتروئید دیده می‌شود.

۳ـ هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه به نفع آنمی همولیتیک می‌باشد.

۴ـ هاپتوگلوبین سرم بسیار حساس‌تر از بیلی‌روبین سرم می‌باشد **زیرا سطح آن در تمام انواع آنمی‌های همولیتیک کاهش پیدا می‌کند.**

۵ـ در مواردی که آنمی همراه با ترومبوسیتوپنی یا گرانولوسیتوپنی باشد، احتمال ارتباط بیماری با آپلازی مغز استخوان یا انفیلتراسیون آن بیشتر است. در این موارد بیوپسی مغز استخوان الزامی است.

پلی‌سیتمی

ازدیاد غلظت گلبول‌های قرمز را نشان می‌دهد و معمولاً **با افزایش سطح هموگلوبین** همراه است. این افزایش یا نسبی است یعنی مربوط به غلیظ‌شدن خون بدنبال کاهش حجم پلاسما است و یا مطلق می‌باشد یعنی افزایش در تودهٔ کلی سلول‌های قرمز خون بوجود آمده است **(جدول ۳-۳).**

اختلالات گلبول سفید

- لکوپنی: لکوپنی بیشتر در اثر کاهش **گرانولوسیت‌ها** ایجاد می‌شود. گرانولوسیت‌ها شایع‌ترین نوع گلبول‌های سفید خون هستند. لنفوپنی با شیوع بسیار کمتری اتفاق می‌افتد و معمولاً در اثر اختلالات ایمنی مادرزادی، عفونت پیشرفته با ویروس نقص ایمنی اکتسابی (HIV) و یا درمان با کورتیکواستروئیدها می‌باشد.
- **نوتروپنی:** کم‌شدن تعداد گرانولوسیت‌های خون **نوتروپنی** و در صورت شدیدبودن **آگرانولوسیتوز** نامیده می‌شود. شمارش کلی سلول‌های سفیدخون به ۱۰۰۰ عدد در هر میکرولیتر خون افت می‌کند و حتی گاهی تا ۳۰۰-۲۰۰ عدد نیز می‌رسد. این حالت بیماران را به شدت مستعد **عفونت** می‌نماید. علل نوتروپنی عبارتند از:

۱ـ گرانولوپوئز غیرمؤثر یا ناکافی

۲ـ برداشت یا تخریب سریع نوتروفیل‌ها: گاهی با واسطه ایمنی است مانند بعضی از **داروها** و یا **ایدیوپاتیک** می‌باشد. در **عفونتهای میکروبی، قارچی یا ریکتزیایی** مصرف محیطی نوتروفیل‌ها بیشتر می‌شود. **یک طحال بزرگ** نیز برداشت نوتروفیل‌ها را سرعت می‌بخشد.

۳ـ داروهای به کار برده شده جهت **شیمی‌درمانی سرطان**، نیز به سبب ایجاد آپلازی زودگذر و موقتی مغز استخوان باعث نوتروپنی می‌شوند.

۴ـ برخی نوتروپنی‌ها **ایزوله** می‌باشند؛ شایع‌ترین آنها، توسط **داروها** ایجاد می‌شوند یا به ندرت به سبب **پرولیفراسیون نئوپلاستیک T-cellهای سیتوتوکسیک و سلول کشندهٔ طبیعی (NK)** ایجاد می‌گردند.

۵ـ از نظر مورفولوژیک بسته به عامل ایجادکننده ممکن است **هیپرسلولاریتی یا هیپوسلولاریتی مغز استخوان** دیده شود.

۶ـ هیپرسلولاریتی در مواردی مانند آنمی مگالوبلاستیک دیده می‌شود.

۷ـ مشکل اصلی در این بیماران **عفونت** می‌باشد که معمولاً به صورت **ضایعات زخمی و نکروزان لثه‌ها، سقف دهان، مخاط دهانی، حلق یا سایر نقاط حفرهٔ دهان** ظاهر می‌شوند **(آنژین آگرانولوسیتی).**

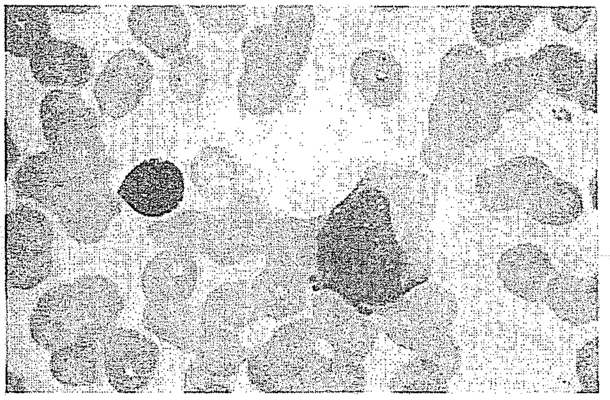
منونوکلئوز عفونی

- تعریف: یک بیماری **حاد و خودبه‌خود محدود شونده در نوجوانان و بالغین** است که توسط EBV ایجاد می‌شود. این عفونت با علائم زیر مشخص می‌شود: **۱ـ تب، گلودرد و لنفادنیت ژنرالیزه، ۲ـ افزایش لنفوسیت‌های خون با مورفولوژی آتیپیک و ۳ـ ایجاد پاسخ آنتی‌بادی و پاسخ T-Cell به EBV.**

نکته: **سیتومگالوویروس (CMV)** ممکن است سندرمی مشابه EBV ایجاد نماید که فقط با شیوه‌های سرولوژی قابل افتراق می‌باشد.

- **اپیدمیولوژی و ایمنولوژی:** عامل بیماری منونوکلئوز عفونی از راه **تماس مستقیم دهانی** انتشار می‌یابد. سلول‌های B **فعالیت و تکثیر پلی‌کلونال** پیدا می‌کنند و آنتی‌بادی‌های متفاوتی ایجاد می‌نمایند که جهت تشخیص منونوکلئوز عفونی به کار می‌روند.

نکته: EBV می‌تواند در برخی از **سلول‌های B و سلول‌های اپیتلیومی اوروفارنکس** باقی مانده و در صورت نقص ایمنی میزبان منجر به عواقب خطرناکی گردد.



شکل ۶-۳. لنفوسیت آتیپیک در منونوکلئوز عفونی. سلول کوچک در سمت چپ یک لنفوسیت کوچک تیپیک است، در حالی که یک لنفوسیت آتیپیک در سمت راست دیده می‌شود که دارای سیتوپلاسم فراوان و هسته‌ای درشت با کروماتین ظریف است.

نکته: سلول‌های T سیتوتوکسیک اختصاصی ویروس که به شکل لنفوسیت‌های آتیپیک در گردش خون مشاهده می‌گردند، کاراکتریستیک منونوکلئوز حاد هستند (شکل ۶-۳).

▫ مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک تغییرات زیر مشاهده می‌گردند:

۱ ـ در خون محیطی لکوسیتوز (معمولاً آتیپیک) مشاهده می‌گردد، این سلول‌های بزرگ، دارای سیتوپلاسم فراوان حاوی واکوئل‌های روشن و یک هستهٔ بیضی دندانه‌دار یا پیچ‌دار هستند. این سلول‌ها، عمدتاً Tcellهای سیتوتوکسیک CD_8^+ هستند.

۲ ـ غدد لنفاوی بزرگ شده مملو از لنفوسیت‌های آتیپیک می‌باشد که در نواحی پاراکورتیکال قرارگرفته‌اند. ممکن است سلول‌های شبیه سلول رید اشترنبرگ (مشخصه هوچکین) در غدد لنفی مشاهده شوند. EBV یک ویروس تغییر شکل دهنده‌ای است که در ایجاد تعدادی از بدخیمی‌ها شامل چند نوع لنفوم سلول B، نقش دارد.

۳ ـ طحال غالباً بزرگ شده و مستعد پاره شدن می‌باشد.

۴ ـ لنفوسیت‌های آتیپیک در کبد، در نواحی پورت و سینوزوئیدها مشاهده می‌شوند. ممکن است کانون‌هایی از نکروز پارانشیمی مملو از لنفوسیت مشاهده گردد.

▫ سیر بالینی: معیارهای تشخیصی منونوکلئوز عفونی عبارتند از: ۱ـ لنفوسیتوز همراه با لنفوسیت‌های آتیپیک در خون محیطی، ۲ـ واکنش هتروفیل مثبت (Monospot test) و ۳ـ آنتی‌بادی اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های EBV.

در بیشتر موارد منونوکلئوز عفونی در طی ۶-۴ هفته بهبود می‌یابند، لیکن گاهی خستگی بیمار برای مدت طولانی‌تری باقی می‌ماند. شایع‌ترین عارضهٔ این بیماری، اختلال کبد است که باعث زردی، افزایش سطح آنزیم‌های کبدی، بی‌اشتهایی و ندرتاً نارسایی کبدی می‌شود.

مثال: بیماری ۱۵ ساله با گلودرد، تب، بزرگی غدد لنفاوی و بزرگی طحال به مدت یک هفته مراجعه نموده است. در خون محیطی Atypical Lymphocyte به مقدار ۲۵ درصد دیده می‌شود. کدام یک از موارد ذیل در بیمار یافت می‌شود؟

(دستیاری ـ اسفند ۸۶)

الف) بالارفتن آنزیم‌های کبدی

ب) وجود Lacunar cell در غدد لنفاوی و طحال

ج) وجود Sarcoid-like granuloma در غدد لنفاوی

د) وجود آنتی‌بادی ضد پلاکت در سرم

پاسخ: الف

مثال: کدام یک از ویروس‌های زیر در ایجاد کارسینوم نازوفارنکس نقش اپیدمیولوژیک شناخته شده‌ای دارد؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۹)

الف) HPV   ب) HSV

ج) EBV   د) HIV

پاسخ: ج

بیماری خراش گربه

این بیماری یک لنفادنیت خود محدود شونده است که توسط بارتونلا هنسلا ایجاد شده و در ۹۰٪ موارد، افراد زیر ۱۸ سال را درگیر می‌کند. بیماری به شکل لنفادنوپاتی زیر بغل و گردن ظاهر می‌شود. بیماری معمولاً دو هفته پس از چنگ زدگی گربه و یا ندرتاً خراش پوست با شیشه و خار، با ایجاد ندول، وزیکول یا اشار (Eschar) برجسته خود را نشان دهد. در بیشتر بیماران بزرگی غدهٔ لنفاوی در عرض ۴-۲ ماه پسرفت می‌کند.

▫ مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک در غدد لنفی ابتدا گرانولوم‌های شبه سارکوئید با پیشرفت به سمت نکروز مرکزی و تجمع نوتروفیل مشاهده می‌شوند. این گرانولوم‌های نکروزان ستاره‌ای نامنظم[1] بسیار شبیه به آبسه‌هایی می‌باشند که در لنفوگرانولوم و نروم ایجاد می‌شوند.

نکته: عامل بوجود آورنده بیماری خارج سلولی بوده و فقط با رنگ‌آمیزی نقره یا میکروسکوپ الکترونی مشاهده می‌شود.

مثال: دختر ۱۵ ساله‌ای با لنفادنوپاتی گردنی مراجعه نموده است و در بررسی بافتی گانگلیون لنفاوی، گرانولوم‌هایی که غالباً با نکروز مرکزی و تجمع پلی‌مورفونوکلئرها می‌باشند دیده می‌شود، کدام مورد محتمل‌تر است؟

(پرانترنی ـ اسفند ۸۳)

الف) بیماری خراش گربه   ب) توبرکلوز

ج) سارکوئیدوز   د) منونوکلئوز عفونی

پاسخ: الف

پرولیفراسیون نئوپلاستیک گلبول‌های سفید

لنفوم / لوسمی لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول B و T

این تومورهای تهاجمی، شامل لنفوسیت‌های نارس (لنفوبلاست‌ها) می‌باشند که اغلب کودکان و بالغین جوان را گرفتار می‌کنند. تومورهای لنفوبلاستیک مختلف از لحاظ مورفولوژی قابل تشخیص نبوده و اغلب سبب ایجاد علایم و نشانه‌های مشابه می‌گردند.

۱ ـ تومورهای پیش‌لنفوبلاستیک B، عمدتاً به صورت لوسمی با درگیری گسترده مغز استخوان و خون محیطی تظاهر می‌یابند.

۲ ـ تومورهای پیش‌لنفوبلاستیک T، به طور شایع، به صورت توده‌های درگیرکننده تیموس تظاهر می‌یابند.

۳ ـ اکثر لنفوم‌های Pre T-cell سریعاً به فاز لوسمی پیشرفت می‌نمایند.

۴ ـ هر دو تومور لنفوبلاستیک Pre B-cell و Pre T-cell معمولاً در طی سیر بالینی خود دارای تظاهرات لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) هستند.

ALLها، ۸۰٪ لوسمی‌های کودکی را شامل می‌شوند و در اکثر مواقع منشأ Pre B-cell داشته و در سن ۴ سالگی به پیک می‌رسند. تومورهای Pre T-cell، در مردان نوجوان شایع‌تر بوده و پیک بروز آن ۲۰-۱۵ سالگی است. پاتوفیزیولوژی، علایم آزمایشگاهی و تظاهرات بالینی ALL مشابه لوسمی میلوبلاستیک حاد (AML) است.

1- Irregular stellate necrotizing granulomas

▣ تظاهرات بالینی لوسمی‌های حاد: لوسمی‌های حاد دارای مشخصات ذیل می‌باشند:

۱ ـ **شروع طوفانی ناگهانی**؛ اغلب بیماران در مدت ۳ ماه از شروع علایم مراجعه می‌کنند.

۲ ـ **نشانه‌های مربوط به کاهش عملکرد مغز استخوان طبیعی**، که عبارتند از: خستگی (به علت آنمی)، تب که حاکی از عفونت به دلیل عدم وجود WBC بالغ است و خونریزی (پتشی، اکیموز، خونریزی از بینی و لثه) ثانویه به ترومبوسیتوپنی

۳ ـ **درد و تندرتس استخوان**

۴ ـ **لنفادنوپاتی ژنرالیزه، اسپلنومگالی و هپاتومگالی**. این علایم در ALL بیشتر دیده می‌شود.

۵ ـ **تظاهرات سیستم عصبی مرکزی**، که عبارتند از: سردرد، استفراغ، فلج عصبی ناشی از گسترش به مننژ. این تظاهرات در کودکان شایع‌تر از بالغین بوده و همچنین در ALL نسبت به AML شایع‌تر است.

▣ یافته‌های آزمایشگاهی لوسمی‌های حاد: یافته‌های آزمایشگاهی شایع در لوسمی‌های حاد عبارتند از: **۱ـ آنمی (اکثریت آنها)، ۲ـ لکوسیتوز (گاهی بالای μL/۱۰۰۰۰۰)، ۳ـ وجود بلاست در خون محیطی و مغز استخوان، ۴ـ ترومبوسیتوپنی (پلاکت زیر ۱۰۰۰۰۰)، ۵ـ نوتروپنی در خون محیطی.**

نکته : به طور ناشایعی، **پان‌سیتوپنی** در خون محیطی **بدون وجود بلاست** مشاهده می‌شود **(لوسمی آلوسمیک)**؛ در این حالت تشخیص فقط براساس **آزمایش مغز استخوان** قابل انجام است.

▣ مورفولوژی: افتراق ALL از AML به علت **تفاوت در پاسخ به درمان** بسیار مهم می‌باشد. افتراق این دو بیماری به صورت زیر است:

۱ ـ در ALL، بلاست‌ها بیشتر از ۲۵٪ سلول‌های مغز استخوان را تشکیل می‌دهند.

۲ ـ کروماتین هسته لنفوبلاست‌ها خشن و متراکم می‌باشد و یک یا دو هستک در هسته مشاهده می‌شود؛ در صورتی که میلوبلاست‌ها کروماتین ظریف‌تر و سیتوپلاسم بیشتری دارند.

۳ ـ در سیتوپلاسم لنفوبلاست‌ها **تجمعات PAS مثبت** مشاهده می‌گردد در حالی که سیتوپلاسم میلوبلاست‌ها اکثراً **پراکسیداز مثبت** می‌باشند.

۴ ـ لنفوبلاست‌ها TdT^+ هستند ولی میلوبلاست‌ها این ویژگی را ندارند.

۵ ـ لنفوبلاست‌ها $CD19^+$ و $CD3^+$ می‌باشند.

نکته : ۶۰-۵۵٪ از تومورهای Pre-cell دارای موتاسیون‌های نقطه‌ای فعال کننده در $NOTCH_1$ هستند **(۱۰۰٪ امتحانی)**

▣ پیش‌آگهی: کودکان ۱۰-۲ ساله دارای بهترین پیش‌آگهی هستند. عواملی که پیش‌آگهی را بد می‌کنند، عبارتند از: جنس مذکر، سن زیر ۲ سال یا بالای ۱۰ سال و شمارش بالای WBC در هنگام تشخیص.

نکته‌ای بسیار مهم : تومورهایی که ترتیب ژنی MLL یا کروموزوم Ph (فیلادلفیا) دارند پیش‌آگهی ضعیفی دارند و در کودکان کمتر از ۲ سال و بالغین شایع هستند.

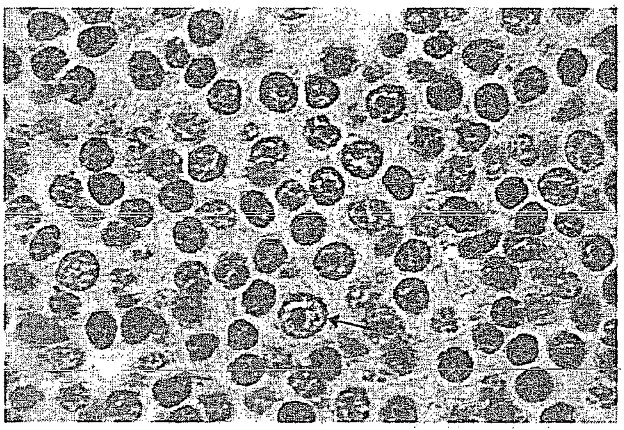
نکته : t(12;21) و هیپردیپلوئیدی با پیش‌آگهی خوبی همراه هستند و در گروه سنی ۱۰-۲ سال شایع هستند.

لنفوم لنفوسیتیک کوچک (SLL)/ لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL)

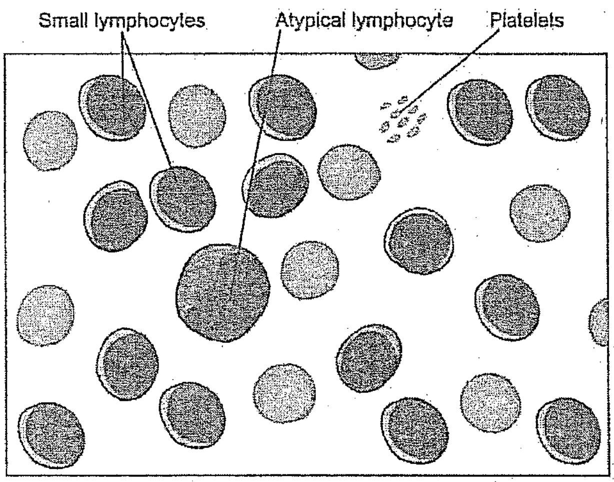
این تومورها در حقیقت تومورهای مشابهی می‌باشند که تنها در **میزان درگیری خون محیطی** متفاوت می‌باشند. گروهی که دارای لنفوسیتوز بیشتر از $cell/mm^3$۴۰۰۰ باشند، را **لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL)** و در حالی که آنهایی که فاقد این خصوصیت باشند را **لنفوم لنفوسیتی کوچک (SLL)** گویند.

▣ پاتوفیزیولوژی: B-Cellهای نئوپلاستیک باعث سرکوب عملکرد B-Cellهای طبیعی شده و **هیپوگاماگلوبولینمی** ایجاد می‌کنند.

▣ مورفولوژی: لایه‌های **لنفوسیت‌های گرد و کوچک** و کانون‌های پراکنده سلول‌های بزرگتر که فعالانه تقسیم می‌شوند، به صورت منتشر غدد لنفاوی را درگیر می‌کنند. سلول‌های غالب، **کوچک و فشرده** هستند. مناطق سلول‌های فعال از نظر



شکل ۷-۳. لام لوسمی لنفوسیتی مزمن / لنفوم لنفوسیتی کوچک. اکثر سلول‌ها، لنفوسیت‌های گرد و کوچک هستند.



شکل ۸-۳. لام خون محیطی در CLL

میتوزی را **مرکز پرولیفراسیون** می‌نامند. حضور مراکز پرولیفراسیون برای CLL/SLL **پاتوگنومونیک** می‌باشد. علاوه بر غدد لنفاوی، **مغز استخوان، طحال و کبد** نیز تقریباً در تمام موارد مبتلا می‌شوند. در اکثر مبتلایان، **لنفوسیتوز مطلق** لنفوسیت‌های کوچک شبیه بالغ وجود دارند. لنفوسیت‌های نئوپلاستیک شکننده بوده و در حین تهیه اسمیر، پاره می‌شوند و سلول‌های کاراکتریستیک **Smudge cells (له‌شده)** را تولید می‌کنند.

نکته‌ای بسیار مهم : سه ویژگی اصلی پاتولوژیک CLL/SLL عبارتند از:

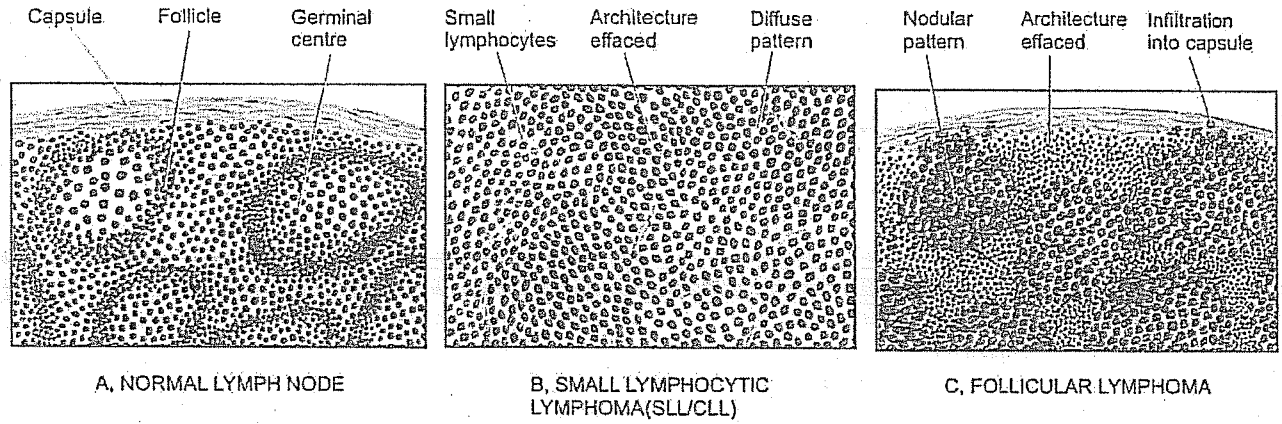
۱ ـ وجود لنفوسیت‌های گرد و کوچک

۲ ـ مشاهده مراکز پرولیفراسیون

۳ ـ وجود سلول‌های Smudge (شکل ۷-۳ و ۸-۳)

▣ ایمنوفنوتیپ، کاریوتیپ و تظاهرات مولکولی: CLL/SLL نئوپلاسم سلول‌های B-cell بالغ (محیطی) می‌باشد. این نئوپلاسم‌ها تمام مارکرهای سلول B از جمله CD_{19}، CD_{20}، CD_{23} و زنجیره‌های سبک و سنگین ایمنوگلوبولین سطحی را بروز می‌دهند.

۱ ـ سلول‌های تومور (در CLL/SLL) آنتی‌ژن CD5 را نیز بروز می‌دهند. این حالت تنها با لنفوم سلول Mantle در میان نئوپلاسم‌های B-cell مشترک است.



شکل ۹-۳. انواع لنفوم غیرهوچکین

۲ ـ ۵۰٪ مبتلایان، ناهنجاری‌های کاریوتیپ دارند. شایع‌ترین ناهنجاری کاریوتیپ در این بیماران تریزومی ۱۲ و حذف کروموزوم‌های ۱۱ و ۱۲ است. به ندرت ترانسلوکاسیون وجود دارد.

▫ تظاهرات بالینی: CLL/SLL اغلب **بدون علامت** می‌باشند. نشانه‌ها اغلب **غیراختصاصی** هستند که عبارتند از: **خستگی‌پذیری زودرس، کاهش وزن و بی‌اشتهایی**. به علت هیپوگاماگلبولینمی در این بیماران استعداد فراوانی به **عفونت‌های باکتریایی** وجود دارد.

۱ ـ ممکن است آنمی همولیتیک اتوایمیون و یا ترومبوسیتوپنی اتوایمیون نیز در این بیماران وجود داشته باشد.

۲ ـ تعداد لکوسیت‌ها ممکن است اندکی بالا رفته باشد (در SLL) یا ممکن است به ۲۰۰۰۰۰ در میکرولیتر برسد.

۳ ـ لنفادنوپاتی و بزرگی کبد و طحال در ۶۰-۵۰٪ مبتلایان به CLL/SLL وجود دارد.

۴ ـ پیش‌آگهی بیماران متغیر است، میانگین بقا ۶-۴ سال است. زمانی که **ترانسفورماسیون** وجود داشته باشد میزان **بقا کمتر از یک سال** است.

لنفوم فولیکولار

این تومور بسیار شایع بوده و حدود ۴۰٪ لنفوم‌های غیرهوچکینی بالغین را تشکیل می‌دهد.

▫ مورفولوژی: غدد لنفاوی توسط پرولیفراسیون‌هایی که معمولاً دارای **ظاهر ندولر** می‌باشند، جایگزین شده‌اند. سلول‌های توموری **شبیه سلول‌های B مرکز فولیکولار طبیعی** می‌باشند **(شکل ۹-۳)**.

در شایع‌ترین حالت، سلول‌های نئوپلاستیک، شبیه سنتروسیت (Centrocyte-like) می‌باشند. این سلول‌ها کمی از سایر لنفوسیت‌ها بزرگتر بوده و با طرح هسته‌ای **شکافدار** (Cleaved) مشخص می‌گردند. کروماتین هسته‌ای، خشن و متراکم بوده و هستک‌ها غیرواضح می‌باشند. سلول‌های شکاف‌دار کوچک با تعداد متغیری سلول‌های شبیه‌سنتروبلاست (Centroblast-like cells) مخلوط می‌گردند. سلول‌های سنتروبلاست دارای کروماتین وزیکولار، چندین هستک و مقادیر متوسط سیتوپلاسم هستند.

نکته: در اکثر موارد لنفوم فولیکولار، سلول‌های شبیه سنتروبلاست جزء کمی از سلولاریته بوده، و میتوز شایع نمی‌باشد.

نکته: در موارد نادری سلول‌های شبیه سنتروبلاست، سلولاریته غالب را دارند؛ که این نوع تهاجمی‌تری می‌باشد.

▫ ایمنوفنوتیپ و اشکال مولکول: لنفوم‌های فولیکولار مارکرهای سلول‌های B، مانند CD_{19}، CD_{20}، CD_{10} و BCL_6 را بروز می‌دهند. بسیاری از تومورها CD_{10} را نیز بروز می‌دهند. همچنین سلول‌های نئوپلاستیک، پروتئین BCL_2 را نشان می‌دهند.

▫ علایم بالینی: لنفوم‌های فولیکولار دارای خصوصیات بالینی ویژه‌ای می‌باشند که عبارتند از:

۱ ـ به طور عمده در افراد مسن دیده می‌شوند (زیر ۲۰ سال نادر است).

۲ ـ مردان و زنان را به یک نسبت مبتلا می‌سازند.

۳ ـ لنفادنوپاتی بدون درد منتشر دارند. درگیری احشایی غیرشایع است، اما اغلب به هنگام تشخیص، **مغز استخوان** مبتلاست.

۴ ـ در اکثریت موارد ترانسلوکاسیون t(۱۴؛۱۸) وجود دارد. ژن BCL_2 برروی 18q21 را به لوکوس IgH برروی کروموزوم ۱۴ متصل می‌کند. این جابه‌جایی موجب بروز بیش از حد پروتئین BCL2 می‌گردد (۱۰۰٪ امتحانی).

۵ ـ سیر طبیعی آن بسیار طولانی است (بقای عمر ۹-۷ سال). برخلاف سیر بالینی خفیف، این تومورها به آسانی **علاج‌پذیر نمی‌باشند**، نمایی که در عمده بدخیمی‌های لنفوییدی با سیر آهسته، شایع است. عدم پاسخ آنها به شیمی‌درمانی ممکن است **به علت اثر BCL2** باشد.

۶ ـ ۴۰٪ مبتلایان به لنفوم فولیکولار، چه در صورت درمان و چه عدم درمان، به سمت **لنفوم سلول B بزرگ منتشر** پیشرفت می‌کنند. این تومورهای تغییرشکل یافته از لنفوم سلول B بزرگ منتشر اولیه کمتر درمان‌پذیر می‌باشند.

***مثال:* کدام یک از خصوصیات هیستوپاتولوژیک ذیل در لنفوم فولیکولر مشاهده می‌گردد؟** (پرانترنی ـ اسفند ۸۰)

الف) حفظ‌شدن ساختمان گانگلیون لنفاوی

ب) وجود جمعیت‌های مختلف لنفوسیتی در مراحل مختلف تمایز

ج) هم‌شکل و هم‌اندازه بودن ندول‌های لنفاوی

د) وجود فعالیت میتوزی فراوان و ماکروفاژهای فاگوسیتی در ندول‌ها

پاسخ: ج

***مثال:* تمام موارد زیر در خصوص بیماری هوچکین صادق است، به غیر از:** (دستیاری ـ اسفند ۷۸)

الف) بیشتر غدد لنفاوی واقع در محور مرکزی بدن را درگیر می‌نماید.

ب) غدد لنفاوی اطراف غده مولد ضایعه به صورت مجاورتی درگیر می‌شوند.

ج) درگیری غدد لنفاوی مزانتر نادر است.

د) درگیری ارگان‌های غیر از غده لنفاوی معمول است.

پاسخ: د

***مثال:* آقایی ۴۵ ساله به علت پیدایش توده‌های بدون درد گردنی به پزشک مراجعه می‌کند. در معاینه لنفادنوپاتی ژنرالیزه بدون یافته بارز دیگری وجود دارد. در بررسی میکروسکوپی یکی از عقده‌ها، نمای ندولی متشکل از لنفوسیت‌های شکاف‌دار کوچک مخلوط با تعداد کمتری از سلول‌های لنفوئیدی با هسته‌های وزیکولر**

دیده می‌شود. وجود کدام یک از مارکرهای زیر باعث عدم پاسخ به درمان کامل در این بیمار می‌شود؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۹)

الف) BCL2 ب) CD19

ج) BCL6 د) CD20

پاسخ: الف

لنفوم‌های سلول جبه‌ای (Mantle cell)

▫ **تعریف:** لنفوم‌های سلول **Mantle** از سلول‌های B تشکیل شده‌اند که شبیه سلول‌های منطقه Mantle فولیکول‌های لنفویدی طبیعی می‌باشند. این تومورها در **مردان مسن** شایع بوده و ۴٪ کل لنفوم‌های غیرهوچکینی را تشکیل می‌دهند.

▫ **مورفولوژی:** لنفوم سلول Mantle با **طرح منتشر یا تقریباً ندولر، غدد لنفاوی** را گرفتار می‌سازد. سلول‌های توموری اندکی از لنفوسیت‌های طبیعی بزرگتر بوده و مورفولوژی مشابه **لنفوبلاست‌ها** دارند. **مغز استخوان** در اکثر موارد گرفتار است.

۱ ـ ۲۰٪ مبتلایان به لنفوم سلول Mantle در زمان مراجعه درگیری خون محیطی دارند.

۲ ـ غالباً درگیری **دستگاه گوارش به صورت ندول‌های زیرمخاطی** چندکانونی، شبیه پولیپ‌ها نیز دیده می‌شود **(پولیپوز لنفوماتوئید)**.

۳ ـ سلول‌های تومور، IgM و IgD سطحی و آنتی‌ژن‌های سلول‌های B مانند **CD19** و **CD20** و مثل **CD5 CLL/SLL** را نشان می‌دهند.

۴ ـ افتراق لنفوم سلول Mantle از CLL/SLL در **عدم وجود مراکز پرولیفراسیون و حضور پروتئین سیکلین D_1** است.

۵ ـ در لنفوم سلول Mantle **ترانسلوکاسیون (۱۱،۱۴)t** وجود دارد؛ این ترانسلوکاسیون عامل افزایش پروتئین سیکلین D_1 می‌باشد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

▫ **علایم بالینی:** اکثر مبتلایان با **خستگی و لنفادنوپاتی** مراجعه نموده و دارای بیماری ژنرالیزه با درگیری **مغز استخوان، طحال، کبد و اغلب دستگاه گوارش** می‌باشند. تومورهای سلول Mantle، **تهاجمی و درمان‌ناپذیر** هستند و میانگین بقای عمر آنها **۵-۳ سال** است.

مثال: بیمار خانم ۵۶ ساله با تب، کاهش وزن و لنفادنوپاتی منتشر مراجعه نموده است. در بیوپسی غده لنفاوی گردن نمای ندولی از پرولیفراسیون سلول‌های کوچک با هسته‌های نامنظم وجود دارد که در بررسی ایمونوفنوتیپی +CD20، +CD5 و -CD10 می‌باشد. آنالیز سیتوژنتیک t(11,14) وجود دارد. کدامیک از موارد زیر در مورد این بیماری صحیح است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۵)

الف) در این افراد Ovrerexpression BCL_2 وجود دارد.

ب) در بررسی هیستوپاتولوژی اکثر سلول‌های نئوپلاستیک از لحاظ مورفولوژی مشابه لنفوبلاست می‌باشند.

ج) پاسخ به شیمی‌درمانی در این بیماران بسیار خوب است.

د) درگیری دستگاه گوارش به صورت ندول‌های زیرمخاطی شبه پولیپی در این بیماران شایع است.

پاسخ: د

لنفوم سلول B بزرگ منتشر

این تومورها، شامل چندین شکل لنفوم غیرهوچکینی هستند، که در برخی خصوصیات مشترک می‌باشند، که عبارتند از: **۱ـ فنوتیپ سلول B، ۲ـ الگوی رشد منتشر و ۳ـ تاریخچه بالینی تهاجمی.**

نکته : این بدخیمی‌ها **مهمترین لنفوم در بالغین** بوده و ۵۰٪ کل لنفوم‌های غیرهوچکینی بالغین را شامل می‌شوند.

▫ **مورفولوژی:** هسته‌های سلول‌های B نئوپلاستیک، بزرگ (حداقل ۴-۳ برابر اندازه لنفوسیت‌های در حال استراحت) و متنوع می‌باشند. در بسیاری از تومورها، سلول‌هایی با طرح هسته‌ای گرد، نامنظم یا شکاف‌دار، کروماتین پراکنده و چندین هستک مشخص برجسته وجود دارند. سیتوپلاسم این تومورها رنگ‌پریده و با حجم متوسط می‌باشد؛ این سلول‌ها به سنتروبلاست‌ها شبیه هستند.

نکته : لنفوم سلول B بزرگ منتشر، **کل آنتی‌ژن‌های سلول B** را بروز می‌دهد. بسیاری از آنها علاوه بر آنتی‌ژن‌های سلول B، **ایمونوگلبولین‌های IgM و یا IgG** سطحی و یا گاهی **سایر آنتی‌ژن‌ها مثل CD_{10}** را نشان می‌دهند.

▫ **زیرگروه‌های مشخص:** چندین زیرگروه بالینی ـ پاتولوژیک لنفوم سلول B بزرگ منتشر وجود دارد، که عبارتند از:

۱ ـ ویروس اپشتین ـ بار (EBV) در پاتوژنز لنفوم‌های سلول B بزرگ منتشر نقش دارد.

۲ ـ عفونت با ویروس هرپس انسانی نوع ۸ (HHV-8) که ویروس هرپس مرتبط با **سارکوم کاپوسی** نیز نامیده می‌شود، با گروه نادری از تومورها مرتبط می‌باشد که ایجاد **افیوژن‌های لنفومی اولیه** می‌کنند.

نکته : **مبتلایان به لنفوم‌های افیوژن اولیه، معمولاً از نظر ایمنی سرکوب شده‌اند.**

نکته : ویروس هرپس انسانی نوع ۸ (HHV-8) با **سارکوم کاپوزی در مبتلایان به ایدز** نیز مرتبط می‌باشد.

۳ ـ لنفوم سلول B بزرگ مدیاستینی معمولاً در خانم‌های جوان بروز کرده و به احشاء شکمی و سیستم عصبی مرکزی گسترش می‌یابد.

▫ **علایم بالینی:** لنفوم‌های سلول B بزرگ منتشر دارای علایم مشترکی هستند، که عبارتند از:

۱ ـ اگرچه **عموماً در افراد مسن** ایجاد می‌شوند (میانگین سنی ۶۰ سال)، حدود ۱۵٪ لنفوم‌های کودکی را نیز تشکیل می‌دهند.

۲ ـ **مراجعه بیمار با یک توده در حال رشد سریع. درگیری کبد، طحال و مغز استخوان در هنگام تشخیص شایع نمی‌باشد** (برخلاف لنفوم‌ها با رشد آهسته‌تر مانند لنفوم فولیکولار).

۳ ـ لنفوم‌های سلول B بزرگ منتشر، **تومورهای مهاجمی** هستند که در صورت عدم درمان **سریعاً کشنده** می‌باشند.

لنفوم بورکیت (Burkitt lymphoma)

این نوع لنفوم عمدتاً در کودکان و بالغین جوان مشاهده می‌گردد. در آفریقا به صورت اندمیک و در نواحی دیگر به صورت اسپورادیک دیده می‌شود.

▫ **مورفولوژی:** **سلول‌های تومورال یک شکل، با اندازهٔ متوسط** دارای هسته‌های گرد یا بیضی با ۲ تا ۵ هستک برجسته، **سیتوپلاسم متوسط بازوفیلی یا آمفوفیلی** و اغلب **واکوئل‌های کوچک پرازلیپید** هستند.

۱ ـ **میتوز فراوان** و **سلول‌های مرده** از مشخصات این نوع لنفوم می‌باشند (High mitotic rate).

۲ ـ نمای **"آسمان پرستاره"** (ماکروفاژهای خوش خیم احاطه شده توسط یک فضای شفاف) در لنفوم بورکیت مشاهده می‌گردد (شکل ۱۰-۳ و ۱۱-۳).

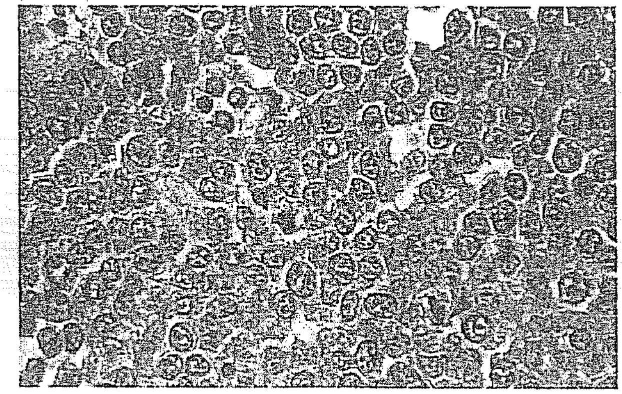
۳ ـ لنفوم بورکیت، تومورهای سلول B هستند که **IgM** سطحی، زنجیرهٔ سبک λ یا κ و تمام مارکرهای سلول B شامل **CD19، CD10 و CD20** را دارند.

نکته‌ای بسیار مهم : لنفوم بورکیت همیشه با ترانسلوکاسیون‌های مربوط به ژن MYC بر روی کروموزوم ۸ مرتبط است. اکثر این جابجایی‌ها، MYC را با ژن IgH بر روی کروموزوم ۱۴ تلفیق می‌کنند (ترانسلوکاسیون [t(۸؛۱۴]).

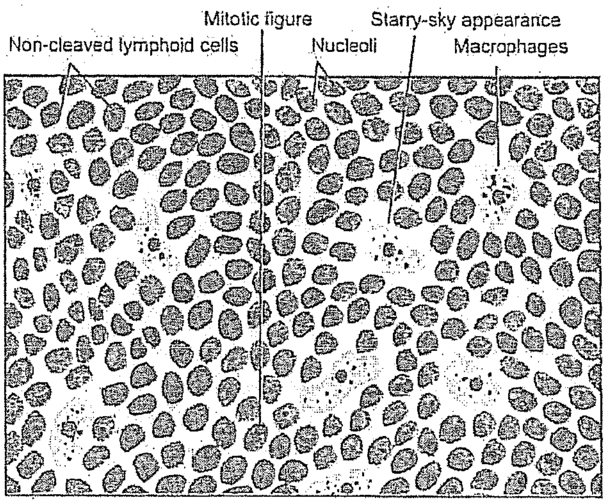
▫ **علایم بالینی:** در نوع آفریقایی **درگیری فک فوقانی و تحتانی** شکل شایع تظاهر بیماری است در حالی که در نوع غیر آفریقایی **تومورهای شکمی (روده، رتروپریتونئال، تخمدان)** شایع‌تر می‌باشند.

نکته : تظاهرات لوسمیک خصوصاً در موارد اندمیک ناشایع است ولیکن رخ می‌دهد و باید از ALL افتراق داده شود.

مثال: پسر ۱۲ ساله با توده خلف صفاق مراجعه می‌کند. در بیوپسی ضایعه، سلول‌های لنفوئید به اندازه متوسط با هسته گرد و دارای ۲ تا ۵ هستک برجسته همراه با سیتوپلاسم بازوفیل واکوئوله دیده می‌شود. در بین سلول‌ها تعداد زیادی ماکروفاژ با نمای آسمان پرستاره Stary Sky به چشم می‌خورد. کدام یک از تشخیص‌های زیر با این نمای بالینی و میکروسکوپی بیشتر مطابقت دارد؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۳)



شکل ۱۰-۳. لنفوم بورکیت. به فعالیت میتوزی بالا (پیکان‌ها) و الگوی «آسمان پرستاره» توجه کنید.



شکل ۱۱-۳. نمای آسمان پرستاره (Starry sky) در لنفوم بورکیت

الف) لنفوم بورکیت　　ب) لنفوم مانتل سل

ج) لنفوم فولیکولر　　د) لنفوم هوچکین

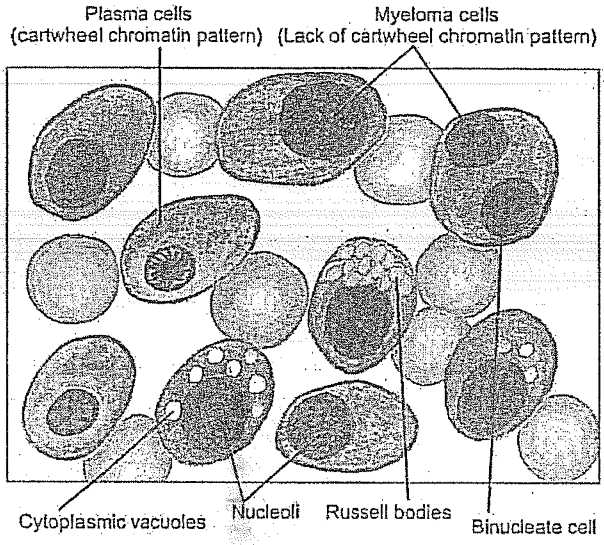
پاسخ: الف

مثال: کودکی ۱۰ ساله به علت تب و لاغری به پزشک مراجعه کرده است. در معاینه وی توده شکمی در ناحیه RLQ یافت می‌شود که بعد از عمل جراحی تحت بررسی پاتولوژیک قرار می‌گیرد. ارتشاح منتشر سلول‌های مونوتون با اندازه متوسط و فعالیت میتوزی بالا که لابلای آنها ماکروفاژهای طبیعی وجود دارد. (نمای آسمان پرستاره) در تومور تشخیص داده می‌شود. احتمال وجود کدام یک از انواع جابجایی‌های کروموزومی در این تومور بیشتر است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۴)

الف) ۸:۱۴　　ب) ۹:۲۲

ج) ۵:۱۵　　د) ۳:۱۷

پاسخ: الف



شکل ۱۲-۳. در لام مغز استخوان بیمار مبتلا به میلوم مولتیپل تعداد زیادی Plasma cell مشاهده می‌گردند.

دیسکرازی‌های پلاسماسل

دیسکرازی‌های پلاسماسل با تکثیر مونوکلونال سلول‌های مترشحهٔ ایمونوگلوبولین و در نتیجه افزایش سطح سرمی یک ایمونوگلوبولین منفرد کامل یا قسمتی از آن مشخص می‌شوند. ایمونوگلوبولین مربوطه را M component می‌نامند. این اختلالات را گاموپاتی مونوکلونال نیز می‌نامند. M component در سالمندان سالم نیز مشاهده می‌شود. دیسکرازی‌های پلاسماسل به ۶ گروه تقسیم می‌شود که عبارتند از:

▫ میلوم مولتیپل: شایع‌ترین دیسکرازی بدخیم پلاسماسل‌ها می‌باشد که اصولاً با ضایعات لیتیک چندکانونی در سرتاسر سیستم اسکلتی همراه است. در این بیماری پلاسموسیت‌های نئوپلاسمی در مغز استخوان تکثیر پیدا می‌کنند که به آنها سلول‌های میلوم نیز گفته می‌شود (شکل ۱۲-۳).

نکته: پرولیفراسیون سلول‌های میلوم تا میزان زیادی توسط IL-6 شروع می‌گردد. مانند دیگر بدخیمی‌های B-cell، بسیاری از میلوم‌ها دارای ترانسلوکاسیون‌های کروموزومی هستند که لوکوس IgH را بر روی کروموزوم ۱۴ درگیر می‌کنند.

درگیری کلیوی در جریان میلوم مولتیپل به صورت نفروز میلوم است. کست‌های پروتئینی در جریان بیماری شایع هستند. اغلب این کست‌ها از پروتئین‌های بنس‌جونز تشکیل یافته‌اند، لیکن ممکن است حاوی ایمنوگلوبولین‌های کامل، پروتئین تام‌هورسفال و آلبومین نیز باشند. برخی از کست‌ها مشخصات غلظتی آمیلوئید را دارند.

۱ ـ شایع‌ترین محل شکستگی‌های پاتولوژیک ناشی از ضایعات پلاسماسل، در ستون مهره‌ای می‌باشد.

۲ ـ از نظر تصویربرداری ضایعات، بیش از همه به صورت نقایص سوراخ شده (Punched-out defect) معمولاً با قطر ۴-۱ سانتی‌متر می‌باشند.

۳ ـ حداکثر سن بروز میلوم متعدد ۵۰ تا ۶۰ سالگی می‌باشد و علایم بالینی آن عبارتند از: درد استخوان، هیپرکلسمی که می‌تواند سبب علایم نورولوژیک و بیماری کلیوی شود، آنمی، عفونت‌های مکرر، سندرم هیپرویسکوزیته، نارسایی کلیه و آمیلوییدوز.

۴ ـ تشخیص میلوم متعدد توسط وجود ضایعات منگنه‌ای موضعی در رادیولوژی به ویژه در ستون مهره‌ها یا بخش فوقانی جمجمه و در موارد مشکوک با الکتروفورز سرم و ادرار انجام می‌گیرد.

۵ ـ M component در ۶۰٪ بیماران از نوع IgG می‌باشد، در ۲۵-۲۰٪ IgA، در ۲۰-۱۵٪ از زنجیره‌های سبک کاپا یا لاندا و به ندرت از IgM، IgD یا IgE می‌باشد.

۶ ـ زنجیره‌های سبک به علت وزن مولکولی پایین سریعاً به داخل ادرار ترشح می‌شوند و در آنجا **پروتئین‌های بنس جونز** نامیده می‌شوند.

▣ **پلاسماسیتوم موضعی:** با یک ضایعهٔ منفرد در اسکلت استخوانی یا بافت‌های نرم بدن، مشخص می‌شود. ضایعهٔ استخوانی غالباً در همان مناطقی که ضایعات میلوم‌مولتیپل ایجاد می‌شوند، مشاهده می‌گردد ولی ضایعات خارج استخوانی غالباً در **دستگاه تنفس فوقانی (سینوس‌ها، نازوفارنکس و حنجره)** ایجاد می‌شوند.

نکته: افزایش متوسط در سطح پروتئین M، در بعضی از بیماران مشاهده می‌شود.

▣ **لنفوم لنفوپلاسماسیتیک:** این تومور از پرولیفراسیون مختلط سلول‌های B تشکیل شده است. این تومور جزء **دیسکرازی‌های پلاسماسل** محسوب می‌شود (زیرا M omponent ترشح می‌کند) ولی برخلاف مولتیپل میلوم، در بیشتر موارد دارای جزء IgM می‌باشد. لنفوم لنفوپلاسماسیتیک، مشابه سایر لنفوم‌های سلول B سیری کند دارد و سلول‌های B نئوپلاستیک به صورت منتشر به اندام‌های لنفوئیدی مانند **مغز استخوان، غدد لنفاوی و طحال** ارتشاح می‌یابند. برخلاف میلوم مولتیپل، **ضایعات لیتیک استخوانی وجود ندارد.** معمولاً سلول‌های B نئوپلاستیک مقادیر زیاد و کافی IgM را تولید می‌کنند که منجر به **سندرم هیپرویسکوزیته به نام ماکروگلبولینمی والدنشتروم** می‌گردد.

▣ **بیماری زنجیرهٔ سنگین (Heavy chain disease):** این اختلال یک بیماری خاص نیست بلکه مجموعه‌ای از پرولیفراسیون‌ها می‌باشد که در آنها تنها **زنجیره‌های سنگین** ساخته می‌شوند **(بیشتر IgA)**. در بیماری زنجیرهٔ سنگین IgG که شیوع کمتری دارد، **لنفادنوپاتی منتشر و هپاتواسپلنومگالی** دیده می‌شود. در گرفتاری IgA، **بافت‌های لنفاوی رودهٔ باریک و مجاری تنفسی** درگیر می‌شوند.

▣ **آمیلوئیدوز اولیه:** تکثیر مونوکلونال پلاسماسل و در نتیجه افزایش زنجیره‌های سبک، موجب ایجاد آمیلوئیدوز نوع AL می‌شود.

▣ **گاموپاتی مونوکلونال با اهمیت نامشخص (MGUS):** به گاموپاتی‌های منوکلونالی گفته می‌شود که در افراد بدون علامت کشف می‌شود. حدود ۳-۱٪ از افراد سالم بالای ۵۰ سال دارای پروتئین‌های M می‌باشند، بدون آنکه علامتی داشته باشند. در نتیجه، این بیماری **شایع‌ترین دیسکرازی پلاسماسل** می‌باشد.

نکته: MGUS یک ضایعهٔ پیش ساز است که باید نوعی نئوپلازی در نظر گرفته شود. در هر سال، **۱٪ از این بیماران دچار یک دیسکرازی پلاسماسل کاملاً مشخص** (میلوم، لنفوم لنفوپلاسماسیتیک یا آمیلوئیدوز) می‌شوند. **سلول‌های MGUS دارای ترانسلوکاسیون‌های کروموزومی مشابه میلوم مولتیپل هستند.**

نکته: در مبتلایان به MGUS، سطح سرمی پروتئین مونوکلونال، کمتر از ۳mg/dl است و فاقد پروتئینوری بنس جونز می‌باشند.

مثال: شایع‌ترین فرم Monoclonal gammopahty کدام یک از موارد زیر است؟ (دستیاری - اسفند ۸۷)

الف) Monoclonal gammopathy of undetermined significance

ب) Lymphoplasmacytic Lymphoma

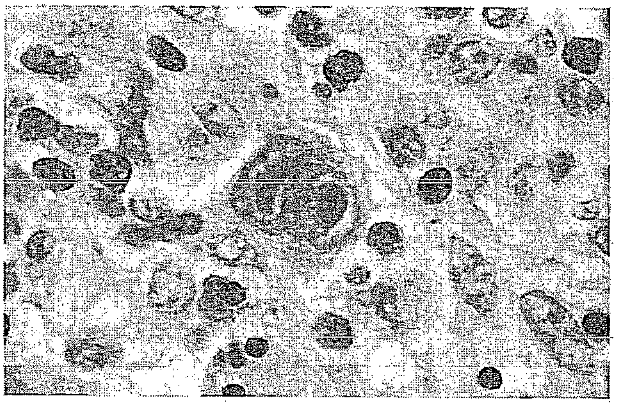
ج) Lymphocyte predominant Hodgkin's Lymphoma

د) Heavy chain disease

پاسخ: الف

لنفوم هوچکین

لنفوم هوچکین اختلالی است که غالباً **نسوج لنفاوی** را گرفتار می‌نماید. بیماری تقریباً همیشه **از یک غده لنفاوی منفرد یا زنجیره‌ای از غدد لنفاوی** آغاز شده و به صورت مشخصی به غدد لنفاوی مجاور گسترش می‌یابد. وجه افتراق بیماری هوچکین از لنفوم غیرهوچکین وجود سلول‌های غول‌آسا به نام **رید ـ اشترنبرگ (RS)** و همچنین وجود **تظاهرات سیستمیک از جمله تب** می‌باشد.



شکل ۱۳-۳. لنفوم هوچکین. به سلول رید ـ اشترنبرگ دو هسته‌ای یا هستک بزرگ توجه نمائید.

نکته: براساس مطالعات مولکولی جدید، این بیماری اکثراً **تومور لنفوسیت‌های B** است.

▣ تقسیم‌بندی: بر مبنای تقسیم‌بندی Rye بیماری هوچکین به پنج گروه زیر تقسیم می‌شود (شکل ۱۵-۳):

۱ ـ اسکلروز ندولر (Nodular sclerosis)

۲ ـ با سلول‌های مخلوط (Mixed cellularity)

۳ ـ با ارجحیت لنفوسیت‌ها (Lymphocyte Prodominance)

۴ ـ غنی از لنفوسیت‌ها (Lymphocyte rich)

۵ ـ با فقدان لنفوسیت‌ها (Lymphocyte depiction)

▣ **مورفولوژی: سلول رید ـ اشترنبرگ (RS)** وجه مشترک تمام انواع بیماری هوچکین است. سلول رید ـ اشترنبرگ، **سیتوپلاسم فراوان و معمولاً ائوزینوفیلی** دارد که قطر آن بین ۴۵-۱۵ میکرومتر است. **هستهٔ چند لوبه** این سلول‌ها یا همراه با **هستک‌های برجسته**، آنها را از سایر سلول‌ها متمایز می‌کند. نکته‌ای که بسیار مشخص کننده این سلول‌هاست، وجود ۲ هسته در سیتوپلاسم است که تصویر آینه‌ای هم می‌باشند و هر کدام حاوی یک هستک اسیدوفیل و بزرگ هستند که آنها را ناحیهٔ شفاف مشخصی دربر گرفته است و این منظره نمای چشم جغد (Owl-eyed) را تداعی می‌نماید (شکل ۱۳-۳).

نکته: لازمه تشخیص بافت‌شناسی بیماری هوچکین، **سلول رید ـ اشترنبرگ (Reed-sternberg) است.**

▣ طبقه‌بندی: بیماری هوچکین به چهار زیرگروه تقسیم می‌شود که عبارتند از:

▣ **لنفوم هوچکین نوع اسکلروز ندولر:** این نوع، **شایع‌ترین شکل** بافت‌شناسی لنفوم هوچکین است و با دو خصوصیت زیر مشخص می‌گردد (شکل ۱۴-۳):

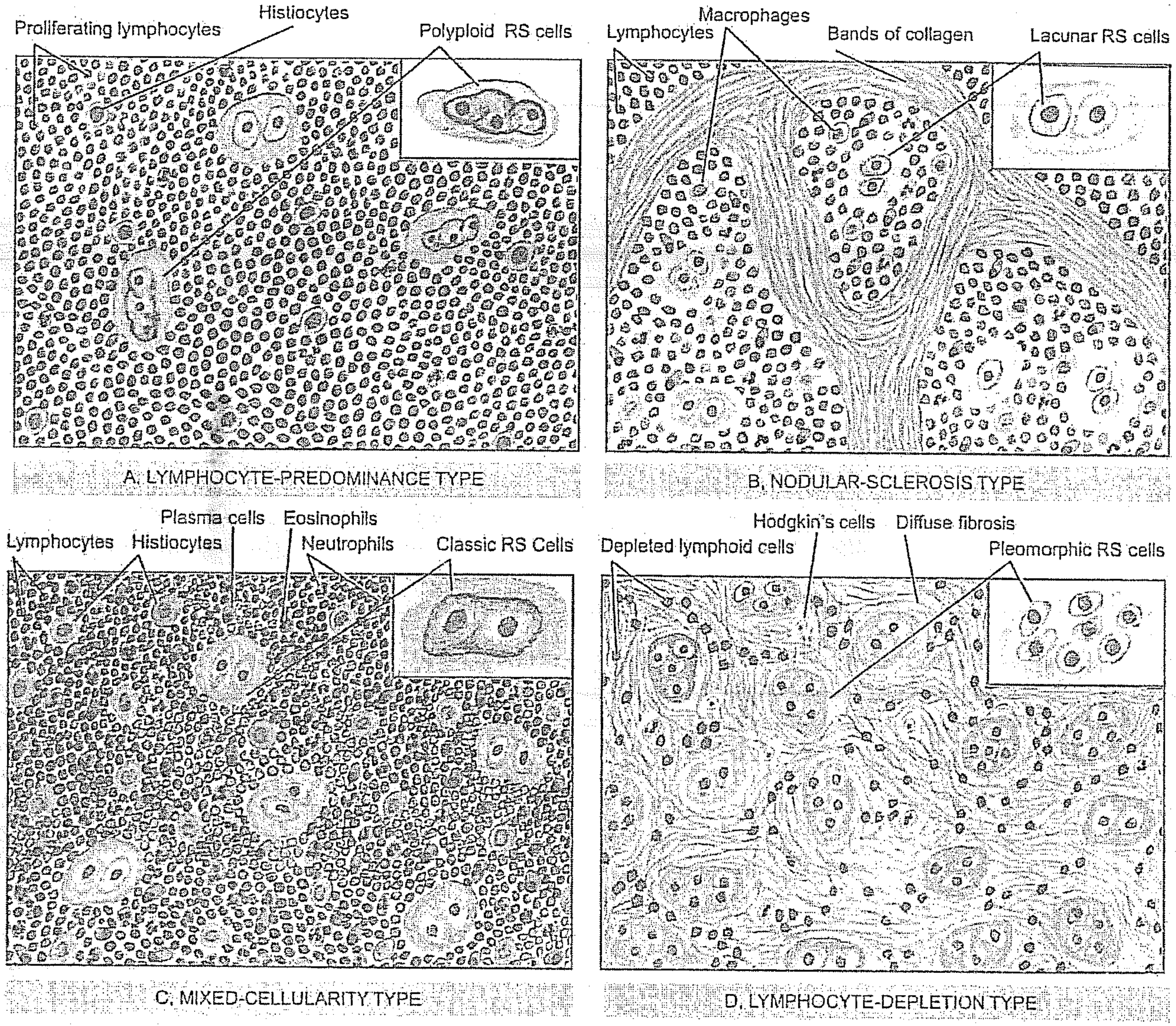
۱ ـ وجود داشتن نوع خاصی از سلول RS به نام **سلول لاکونر**. این سلول بزرگ است و یک هسته چندلوبی با چند هستک کوچک دارد.

۲ ـ وجود داشتن **باندهای کلاژن** در بیشتر بیماران که بافت لنفاوی را به ندول‌هایی تقسیم می‌نماید.

نکته: بیماری هوچکین نوع اسکلروز ندولر بیشتر در **نوجوانان و بزرگسالان جوان** دیده می‌شود و **پیش‌آگهی آن عالی** است.

نکته: این نوع هوچکین، بیشتر **غدد لنفاوی سرویکال تحتانی، سوپراکلاویکولار و مدیاستینال** را گرفتار می‌کند.

لنفوم هوچکین مانند NHL (لنفوم غیرهوچکین) معمولاً **با بزرگی بدون درد غدد لنفاوی** مشخص می‌شود. بیماران مبتلا به بیماری منتشر (مراحل III و IV) اغلب دچار **شکایت‌های سیستمیک مثل تب، کاهش وزن توجیه‌نشده، خارش و آنمی** هستند. نمای هیستولوژیک بیماری هوچکین تأثیر کمی در پیش‌آگهی دارد ولی مرحلهٔ بالینی (Clinical stage) **شاخص مهم پیش‌آگهی** می‌باشد.



شکل ۱۵-۳. انواع لنفوم هوچکین

نکته : ایمنوفنوتیپ واریان‌های لاکونار مشابه سلول‌های RS کلاسیک می‌باشد. این سلول‌ها CD15، CD30 را بروز می‌دهند و معمولاً آنتی‌ژن‌های B-cell و T-cell را ندارند.

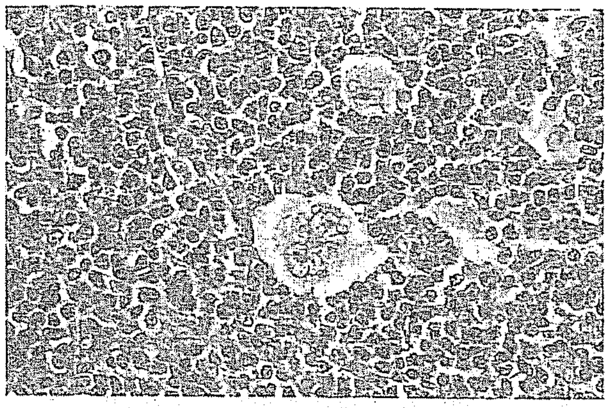
■ لنفوم هوچکین با سلولاریته Mixed (Mixed-cellularity): شایع‌ترین شکل هوچکین در بیماران بالای ۵۰ سال است. سلول‌های رید - اشتنبرگ تیپیک به فراوانی یافت می‌شوند. انفیلتراسیون سلولی حاوی لنفوسیت‌های کوچک، ائوزینوفیل‌ها، پلاسماسل‌ها و هیستیوسیت‌های خوش‌خیم می‌باشد.

نکته : این شکل از هوچکین، در مردان شیوع بیشتری دارد.

نکته : تظاهرات سیستمیک، در این بیماران بسیار شایع‌تر از سایر انواع هوچکین می‌باشد.

نکته : مانند لنفوم بورکیت و لنفوم سلول B، ویروس EBV ممکن است یکی از علل ایجاد لنفوم هوچکین به ویژه نوع سلولاریته Mixed باشد.

■ لنفوم هوچکین با برتری لنفوسیت (Lymphocyte Predominance): ۵٪ از بیماران در این گروه قرار دارند. دارای تعداد زیادی لنفوسیت‌های غیرفعال کوچک همراه با هیستیوسیت‌های خوش‌خیم می‌باشند. یافتن سلول‌های رید - اشتنبرگ کلاسیک، در این بیماران مشکل است و



شکل ۱۴-۳. لنفوم هوچکین نوع اسکلروز ندولر. سلول لاکونر مشخص با هسته چند لوبی حاوی تعداد زیادی هستک‌های کوچک مشاهده می‌گردد.

مرحله	توزیع بیماری
I	گرفتاری یک ناحیه منفرد غدد لنفاوی (I) یا گرفتاری یک بافت یا اندام منفرد خارج لنفاوی (IE)
II	گرفتاری ۲ ناحیه غدد لنفاوی یا بیشتر در یک سمت دیافراگم (II) یا به همراه گرفتاری محدود بافت یا اندام خارج لنفاوی همجوار (IIE)
III	گرفتاری مناطق لنفاوی در دو سمت دیافراگم (III) که ممکن است موجب درگیری طحال (IIIs)، اندام یا محل خارج لنفاوی مجاور به شکل محدود (IIIE)، یا هر دو (IIIES) گردد.
IV	کانون‌های متعدد یا منتشر گرفتاری یک یا چندین اندام یا بافت خارج لنفاوی با یا بدون گرفتاری لنفاوی

جدول ۴-۳. مراحل بالینی لنفوم‌های هوچکین و غیرهوچکین (مرحله‌بندی ANN-ARBOR)

جدول ۵-۳. تفاوت‌های بالینی میان لنفوم‌های هوچکین و غیرهوچکین.

بیماری هوچکین	لنفوم غیرهوچکین
• در اغلب موارد به یک گروه محوری منفرد از غدد لنفاوی موضعی است (گردنی، مدیاستینال، اطراف آئورتی) • انتشار منظم از طریق مجاورتی • به ندرت غدد مزانتریک و حلقه والدیر درگیر می‌شوند • گرفتاری خارج غدد لنفاوی ناشایع است	• گرفتاری شایع‌تر غدد محیطی متعدد • انتشار غیرمجاورتی • غالباً حلقه والدیر و غدد مزانتریک درگیر هستند • گرفتاری خارج غدد لنفاوی شایع است

اغلب سلول‌هایی با هستهٔ متورم و چندلوبه دیده می‌شوند که ظاهری شبیه به «ذرت بوداده» (Popcorn cell) دارند.

نکته: در این دسته اغلب سلول‌ها، از نوع سلول‌های B می‌باشند و نسبت به سایر انواع بیماری هوچکین، به **لنفوم‌های فولیکولار** شباهت بیشتری دارند.

نکته: اکثر مبتلایان به این نوع هوچکین، با **لنفادنوپاتی ایزوله گردنی یا آگزیلاری** مراجعه کرده و پروگنوز آنها عالی است.

نکته: در تمامی انواع هوچکین، ممکن است **طحال، کبد، مغز استخوان و سایر اندام‌ها** در مراحل انتهایی بیماری درگیر شوند.

▪ **سلول رید ـ اشتنبرگ:** سلول رید ـ اشتنبرگ وجه مشترک تمام زیرگروه‌های بیماری هوچکین است. انواع سلول رید ـ اشتنبرگ عبارتند از:

۱ ـ سلول‌های تک‌هسته‌ای با هستک واضح

۲ ـ سلول‌های لاکونر (Lacunar)

۳ ـ سلول‌های واریان (Variant cells)

۴ ـ سلول‌های Popcorn

مثال: خانمی ۲۵ ساله به علت سرفه مراجعه نموده است. در رادیوگرافی سینه، پهن‌شدن مدیاستن مشهود است. در نمونه‌برداری انجام شده، وجود تعدادی سلول‌های لاکونر در پس‌زمینه‌ای از سلول‌های لنفوسیت، ائوزینوفیل، پلاسماسل و همچنین وجود نوارهای کلاژن گزارش شده است. کدامیک از بیماری‌های زیر برای وی مطرح است؟ (دستیاری ـ بهمن ۷۹)

الف) لنفوم لنفوبلاستیک

ب) تیموم بدخیم

ج) بیماری هوچکین از نوع سلولاریته مخلوط

د) بیماری هوچکین نوع اسکلروز ندولر

پاسخ: د

مثال: مشاهده کدام سلول مطرح‌کننده بیماری هوچکین نمی‌باشد؟ (پرانترنی ـ شهریور ۷۹)

الف) Langerhans Histiocyte   ب) Reed Sternberg

ج) Lacunar   د) Popcorn

پاسخ: الف

مثال: بیمار مبتلا به هوچکین با علایم تب، تعریق شبانه و کاهش وزن به همراه درگیری غدد لنفاوی مدیاستینوم و طحال مراجعه کرده است. بیمار در کدام مرحله بالینی قرار دارد؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۴)

الف) IIE(A)   ب) IIS(B)

ج) IIIE(A)   د) IIIS(B)

پاسخ: د

توضیح: با توجه به جدول ۴-۳

مثال: بیمار جوانی با بزرگی غدد لنفاوی مدیاستن مراجعه می‌کند. در نمونه بیوپسی این غدد ندول‌هایی با حدود اسکلروتیک متشکل از ارتشاح مخلوط سلول‌های التهابی شامل لنفوسیت، نوتروفیل و ائوزینوفیل به همراه سلول‌های بزرگ دو هسته‌ای با هستک مشخص که برای CD15 و CD30 مثبت می‌باشند، دیده می‌شود. تشخیص شما کدام است؟ (دستیاری ـ بهمن ۸۸ ـ باطل شد)

الف) لنفوم سلول‌های B بزرگ در مدیاستن

ب) لنفوم هوچکین

ج) لنفوم بورکیت

د) لنفوم سلول‌های T

پاسخ: ب

مثال: مرد ۳۰ ساله‌ای با لنفادنوپاتی منفرد گردنی مراجعه نموده است. در بیوپسی از عقده لنفاوی، ساختمان عقده توسط جمعیت لنفوسیتی کوچک بالغ مخلوط با تعدادی هیستیوسیت محو شده است. جابجایی سلول‌هایی با هسته متورم چند لوبی و ظریف دیده می‌شوند که شاخص CD20 را بروز می‌دهند. تشخیص بیماری چیست؟ (پرانترنی ـ شهریور ۹۰)

الف) لنفوم فولیکولار   ب) لنفوم هوچکین با برتری لنفوسیت

ج) لنفوم سلول B بزرگ منتشر   د) لنفوم بورکیت

پاسخ: ب

نئوپلاسم‌های لنفوئیدی متفرقه

▪ **لنفوم MALT یا لنفوم منطقه حاشیه‌ای خارج گرهی:** تومور بافت لنفوییدی مرتبط با مخاط و با منشأ سلول‌های B بالغ است و معمولاً در زمینهٔ **سندرم شوگرن، تیروئیدیت هاشیموتو و عفونت مزمن هلیکوباکترپیلوری و کامپیلوباکتر ژوژنی** دیده می‌شود.

نکته: در لنفوم MALT معده که در اثر هلیکوباکتر پیلوری ایجاد شده است، ریشه‌کنی ارگانیسم مذکور سبب پسرفت تومور می‌گردد.

نکته: دو اختلال سیتوژنتیک رایج در لنفوم MALT شناسایی شده‌اند، که عبارتند از: ۱ـ ترانسلوکاسیون t(1:14) و ۲ـ ترانسلوکاسیون t(11:18).

▪ **لوسمی سلول مویی (Hairy cell):** نوعی لوسمی سلول B می‌باشد که با وجود سلول‌های لوسمیک که استطاله‌های سیتوپلاسمی مویی ظریفی دارند مشخص می‌گردد. این اختلال بیماری **مردان مسن** بوده و علایم بالینی آن ناشی از **انفیلتراسیون مغز استخوان و طحال** می‌باشد. سلول‌های لوسمی Hairy cell دارای مارکرهای زیر هستند:

۱ ـ CD19، CD20 و ایمونوگلبولین سطحی

۲ ـ CD11c و CD103

نکته: اسپلنومگالی Massive شایع‌ترین علامت و گاهاً تنها یافته غیرطبیعی در معاینهٔ کلینیکی به حساب می‌آید.

نکته: پان سیتوپنی ناشی از انفیلتراسیون مغز استخوان و برداشت توسط طحال، در بیش از ۵۰٪ بیماران وجود دارد. لکوسیتوز شایع نیست و تنها در ۲۰-۱۵٪ از بیماران دیده می‌شود.

نکته: هپاتومگالی در این بیماران شیوع کمتری دارد و لنفادنوپاتی در آن نادر است.

جدول ۶-۳. طبقه‌بندی FAB لوسمی‌های میلوبلاستی (میلوسیتی)

گروه	مورفولوژی	میزان بروز /نکات
M_0 (AML با کمترین تمایز)	بلاست‌ها، Auer rods و میلوپراکسیداز ندارند ولی آنتی‌ژن‌های رده میلوئید را بروز می‌دهند	۲-۳٪
M_1 (AML فاقد بلوغ)	تعدادی از بلاست‌ها (≥۳٪) میلوپراکسیداز مثبت هستند؛ تعداد اندکی گرانول و اجسام اوئر دارند. کمی از مرحله میلوبلاست بالغ‌تر هستند.	۲۰٪
M_2 (AML با بالغ)	<۲۰٪ سلول‌های مغز استخوان میلوبلاست هستند ولی سلول‌های زیادی مشاهده می‌شوند که از نظر تمایز، در مراحل بعد از گرانولوسیت قرار دارند. Auer rods معمولاً وجود دارد.	۳۰٪ از موارد AML، وجود ترانسلوکاسیون (۲۱ و ۸)t
M_3 (لوسمی پرومیلوسیتی حاد)	بیشتر سلول‌ها پرومیلوسیت‌های غیرطبیعی هستند. اغلب همراه با اجسام اوئر فراوان، هستند. میانگین سنی بیماران جوانتر است (متوسط ۴۰-۳۵ سال).	۱۰-۵٪ از موارد AML، DIC شایع است، با (۱۷ و ۱۵)t همبستگی زیادی دارد
M_4 (لوسمی میلومنوسیتی حاد)	شواهدی از تمایز میلوسیتی و منوسیتی اجزاء میلوئید. منوبلاست‌های از نظر استراز اختصاصی مثبت هستند. سلول‌های میلوئید دارای یک طیف وسیعی از بلوغ هستند. تعداد Auer rods متغیر است. یک زیرگروه آنها با ۱۶ inv مرتبط است.	۲۰-۱۵٪
M_5 (لوسمی منوسیتی حاد)	منوبلاست‌ها و سلول‌های منوسیتی نابالغ (پراکسیداز منفی و استراز غیراختصاصی مثبت) بارز هستند. معمولاً Auer rods وجود ندارد؛ بیماران مسن‌تر هستند؛ احتمال همراه بودن آن با ارگانومگالی بیشتر است. لنفادنوپاتی و انفیلتراسیون بافتی؛ زیرگروه M5b با برتری مونوسیت‌های بالغ در خون محیطی تعریف می‌شود، در حالی که در زیرگروه M5a فقط سلول‌های نابالغ مشاهده می‌شوند.	۱۰٪
M_6 (اریترولوسمی حاد)	شایع‌تر از همه همراه با پیش‌سازهای اریتروئید دیس‌پلاستیک فراوان؛ <۲۰٪ سلول‌های غیراریتروئید مغز استخوان میلوبلاست‌ها هستند که ممکن است حاوی Auer rods باشند؛ معمولاً در سنین بالا یا متعاقب قرارگرفتن در معرض عوامل موتاژن (مانند شیمی‌درمانی) ایجاد می‌شود.	۵٪
M_7 (لوسمی مگاکاریوسیتی حاد)	بلاست‌های رده مگاکاریوسیتی در اکثریت هستند و آنتی‌ژن‌های مخصوص پلاکت را بروز می‌دهند. میلوفیبروز یا افزایش رتیکولین مغز استخوان اغلب وجود دارد؛ Auer rods مشاهده نمی‌شود.	۱٪ موارد

نکته : سلول‌های مویی، در اغلب موارد در خون محیطی قابل شناسایی می‌باشند.

نکته : بیماری سیر کندی دارد، اما در صورت عدم درمان پیشرونده است. **پان‌سیتوپنی و عفونت‌ها**، مشکلات اصلی می‌باشند.

نکته : لوسمی سلول مویی، برخلاف اکثر نئوپلاسم‌های لنفوئیدی درجه پایین دیگر، به داروهای شیمی‌درمانی خصوصاً **نوکلئوزیدهای پورینی**، حساس می‌باشد. پروگنوز بسیار عالی است.

▣ **سندرم سزاری و مایکوزیس فونگوییدس:** از سلول‌های $T\text{-}CD4^+$ منشأ گرفته و با **درگیری پوست** مشخص می‌شوند. مایکوزیس فونگوییدس ابتدا باعث **راش اریترودرمی غیراختصاصی** شده سپس **پلاک** و بعد از آن **تومور** ایجاد می‌کند.

نکته : از نظر هیستولوژیک در **مایکوزیس فونگوییدس**، انفیلتراسیون سلول‌های T نئوپلاستیک در اپیدرم و بخش فوقانی درم وجود دارد که این سلول‌ها **غالباً دارای هستهٔ Cerebriform** هستند.

نکته : در **سندرم سزاری** درگیری پوست به صورت یک **اریترودرمی اکسفولیاتیو** منتشر می‌باشد که همراه با وجود سلول‌های تومورال (سلول‌های سزاری) در خون محیطی می‌باشد.

▣ **لنفوم/ لوسمی T-cell بالغین:** این نئوپلاسم، توسط عفونت با **رتروویروس نوع ۱ لوسمی سلول T انسانی (HTLV-I)** ایجاد می‌گردد. لنفوم/ لوسمی T-cell بالغین با **ضایعات پوستی، لنفادنوپاتی ژنرالیزه، بزرگی کبد و طحال، هیپرکلسمی و تعداد متغیری از لنفوسیت‌های بدخیم در خون** محیطی، مشخص می‌گردد. این بیماری، بسیار **تهاجمی** است و متوسط بقا ۸ ماه است.

لوسمی میلوژن حاد (AML)

لوسمی میلوژن حاد اغلب **بالغین مسن‌تر** را مبتلا می‌کند. سن متوسط ابتلا **۵۰ سالگی** می‌باشد. علایم و نشانه‌های بالینی آن شباهت زیادی به **لوسمی لنفوبلاستیک حاد** داشته و معمولاً به علت **نارسایی مغز استخوان** (ناشی از جایگزینی سلول‌های طبیعی مغز استخوان با بلاست‌های لوسمیک) می‌باشد.

▣ **تظاهرات بالینی:** علایم و نشانه‌های شایع شامل **خستگی، رنگ‌پریدگی، خونریزی غیرطبیعی و عفونت**، می‌باشند. اسپلنومگالی و لنفادنوپاتی نسبت به لوسمی لنفوبلاستیک حاد کمتر واضح است.

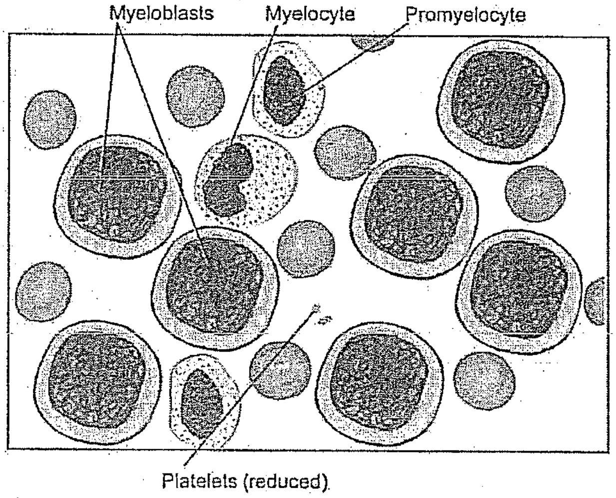
نکته : به ندرت AML می‌تواند به صورت **توده بافتی مجزا**، تظاهر یابد که به آن **سارکوم گرانولوسیتی** گویند.

نکته : بهترین آزمون جهت تعیین **پروگنوز** بیماری، **آزمون کاریوتیپ** است.

▣ **مورفولوژی:** میلوبلاست‌ها حاوی **کروماتین هسته‌ای ظریف، ۵-۳ هستک و گرانول‌های آزوروفیلیک کوچک در سیتوپلاسم** می‌باشند. در برخی انواع به ویژه در نوع **پرومیلوسیتی**، ساختارهای میله‌ای شکل قرمزرنگ مشخصی وجود دارد (**میله‌های اوئر [Auer rods]**).

نکته : Auer rods تنها در میلوبلاست‌های **نئوپلاستیک** وجود دارند، بنابراین روش تشخیصی مفیدی می‌باشند (شکل ۱۶-۳).

یکی از ناهنجاری‌های سیتوژنتیک، **ترانسلوکاسیون (۱۵:۱۷)؛ در لوسمی پرومیلوسیتی حاد (نوع M3)** می‌باشد. این ترانسلوکاسیون منجر به تلفیق ژن گیرنده α اسید رتینوئیک (RARA) بر روی کروموزوم ۱۷، با ژن PML بر کروموزوم



شکل ۱۶-۳. لام خون محیطی در AML

۱۵ می‌شود. تلفیق این ژن‌ها سبب تولید پروتئین‌های غیرطبیعی PML/RARA شده که تمایز میلویید را در مرحله پرومیلوسیتی متوقف می‌کنند. دوزهای فارماکولوژیک اسید رتینوئیک که آنالوگ ویتامین A است بر این توقف غلبه کرده و موجب می‌شوند پرومیلوسیت‌های نئوپلاستیک به صورت نوتروفیل تمایز یافته و از بین بروند.

نکته: AMLهای فاقد ترانسلوکاسیون t(۱۵:۱۷) به اسید رتینوئیک پاسخ نمی‌دهند.

نکته: اگر بیماران تنها با اسید رتینوئیک درمان گردند، **عود مجدد** رخ می‌دهد.

نکته: Auer rodها شدیداً **پراکسیداز مثبت** می‌باشند، لذا این خاصیت جهت شناسایی آنها، بسیار مفید می‌باشد.

▣ **پیش‌آگهی**: AML یک بیماری نابودکننده می‌باشد. تومورهای کم‌خطر (t[8;21] یا inv[16]) ۵۰٪ شانس بقای طولانی‌مدت دارند. تنها درمان علاج‌بخش در AML، **پیوند آلوژنیک مغز استخوان** می‌باشد. تعداد بیماران مبتلا به AML که با روش‌های تهاجمی‌تر (مانند پیوند آلوژنیک مغز استخوان) درمان می‌شوند، رو به افزایش است.

یادآوری یک نکته ۱۰۰٪ امتحانی: AML در موارد زیر پیش‌آگهی بهتری دارد:

۱ ـ وجود t(8;21)

۲ ـ وجود Inv(16)

مثال: **پسر ۱۵ ساله با علائم ضعف و خستگی مفرط، رنگ‌پریدگی و لکوسیتوز مراجعه کرده است. در بررسی گسترده خون محیطی بیش از ۷۰٪ از سلول‌های سفید غیرطبیعی و دارای هسته نامنظم یا دو لبه با سیتوپلاسم فراوان، پر از گرانول و Auer Rod می‌باشند. محتمل‌ترین ترانسلوکاسیون کروموزومی در سلول‌های توموری این بیمار کدام است؟** (دستیاری ـ اسفند ۸۵)

الف) t(15:17)　　ب) t(8;14)

ج) t(9;22)　　د) t(14;18)

پاسخ: الف

مثال: **در کدام یک از لوسمی‌های زیر، تجویز all-trans-retinoic-acid در بهبود تمایز سلولی مؤثر است؟** (دستیاری ـ بهمن ۸۱)

الف) لوسمی لنفوئید حاد نوع ALL-L_2

ب) لوسمی میلویید مزمن CML

ج) لوسمی میلویید حاد نوع AML-M_3

د) لوسمی میلویید حاد از نوع AML-M_6

پاسخ: ج

جدول ۷-۳. طبقه‌بندی AML توسط WHO و تعیین پیش‌آگهی

کلاس	پیش‌آگهی
I. AML همراه با ترانسلوکاسیون‌های کروموزومی	
AML همراه با CBFα/ETO; t((8;12)(q22;q22)	خوب
AML همراه با CBF/b/MYH11 ;inv(16)(q13;q22)	خوب
AML همراه با PML/RARa; t(15;17)(q22;q21.1)	خوب
AML همراه با t(11;q23); variant)	بد
II. AML همراه با دیسپلازی Multilineage	
سابقه سندرم میلودیسپلاستیک وجود دارد	بسیار بد
سابقه سندرم میلودیسپلاستیک وجود ندارد	بد
III. AML مرتبط با درمان (دارویی)	
ناشی از داروهای آلکیلان	بسیار بد
ناشی از اپی‌پودوفیلوتوکسین	بسیار بد
IV. AML قرار نگرفته در گروههای بالا	
زیرگروه‌هایی براساس وسعت و نوع تمایز (M0 تا M7)	متوسط

مثال: **خانمی به علت طولانی‌شدن زمان قاعدگی و خونریزی‌های زیرجلدی به پزشک مراجعه کرده است. در بررسی خون محیطی کم بودن پلاکت‌ها جلب نظر می‌کند. در آسپیراسیون مغز استخوان سلول‌های میلوئید با گرانول فراوان به صورت بارز دیده می‌شود. وجود کدام اختلال کروموزومی زیر برای تأیید تشخیص و تعیین پیش‌آگهی بسیار کمک‌کننده است؟** (پرانترنی ـ اسفند ۸۶)

الف) t(15:17)　　ب) Inv(16)

ج) Del(3p)　　د) Iso(9)

پاسخ: ب

مثال: **در نمونه مغز استخوان بیماری، تعداد زیادی میلوبلاست همراه پرومیلوسیت‌های طبیعی و بعضی از رده‌های دیگر میلوئیدی مثل متامیلوسیت و میلوسیت و در تعدادی از سلول‌های بلاست Auer Rod مشاهده می‌شود. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟** (پرانترنی ـ شهریور ۸۳)

الف) AML-M1　　ب) AML-M2

ج) AML-M6　　د) AML-M4

پاسخ: ب

توضیح: با توجه به جدول ۶-۳ پاسخ ب صحیح است.

سندرم‌های میلودیسپلاستیک

▣ **تعریف**: در این بیماران مغز استخوان به طور نسبی یا کامل با سلول‌های بنیادی کلونال چند ظرفیتی تغییر یافته جایگزین می‌گردد که این سلول‌ها به طور غیرمؤثر به RBCها، پلاکت‌ها و گرانولوسیت‌ها، تمایز پیدا می‌کنند.

▣ **مورفولوژی: مغز استخوان در این بیماران معمولاً هیپرسلولر و یا نرموسلولر می‌باشد ولی در خون محیطی، یک نوع (یا بیشتر) سیتوپنی** مشاهده می‌گردد.

نکته : بعضی از اختلالات کاریوتیپی شایع در این بیماری عبارتند از: **از دست دادن کروموزوم ۵ یا ۷ یا حذف‌های 5q و 7q.**

▣ **یافته‌های بالینی**: اغلب بیماران، **۷۰-۵۰ ساله** هستند. **آنمی، عفونت و خونریزی** که ناشی از عملکرد ناقص مغز استخوان (سیتوپنی) می‌باشند، مهمترین علائم بالینی این بیماران هستند.

نکته: در سندرم‌های میلودیسپلاستیک پاسخ به شیمی‌درمانی، **ضعیف** است.

اختلالات میلوپرولیفراتیو مزمن

اختلالات میلوپرولیفراتیو مزمن به ۴ گروه تقسیم می‌شوند، که عبارتند از: ۱- لوسمی میلوژن مزمن (CML)، ۲- پلی‌سیتمی ورا (PCV)، ۳- میلوفیبروز اولیه، ۴- ترومبوسیتمی اسنشیال.

لوسمی میلوئید مزمن (CML)

▫ اپیدمیولوژی: CML اغلب بزرگسالان بین ۲۵ تا ۶۰ سال را درگیر می‌سازد. ۲۰-۱۵٪ از موارد لوسمی را شامل می‌شود. پیک بروز در دهه‌های چهارم و پنجم زندگی است.

▫ کروموزوم فیلادلفیا: CML، به صورت منحصر به فرد با یک اختلال ژنتیکی اکتسابی همراه است که عبارت است از: اتصال ژن BCR-ABL.

۱ ـ در ۹۵٪ موارد، اتصال ژن BCR-ABL در اثر t(۹:۲۲) ایجاد می‌شود که ژن ABL را از کروموزوم ۹ به مجاور ژن BCR برروی کروموزوم ۲۲ منتقل می‌کند. کروموزوم ۲۲ مشتق شده، کروموزوم فیلادلفیا نامیده می‌شود.

۲ ـ در ۵٪ موارد اتصال ژن BCR-ABL به علت Rearrangement می‌باشد.

۳ ـ هرچند کروموزوم فیلادلفیا به شدت برای CML کاراکتریستیک است، در ۲۵٪ بزرگسالان مبتلا به ALL و موارد نادر بزرگسالان مبتلا به AML نیز مشاهده می‌شود.

۴ ـ هرچند اتصال ژن BCR-ABL در رده‌های گوناگونی وجود دارد، به علل نامشخص، پیش‌سازهای گرانولوسیت بیش از همه تحت تأثیر قرار می‌گیرند.

۵ ـ مهمترین وجه تمایز واکنش‌های لوکموئید (و دیگر بیماری‌های میلوپرولیفراتیو مزمن) از CML، حضور کروموزوم فیلادلفیا می‌باشد. علاوه بر آن، گرانولوسیت‌ها در CML فاقد آلکالن فسفاتاز می‌باشند.

▫ علایم بالینی: CML از نظر بالینی سیری آهسته دارد و معمولاً علایم اولیه غیراختصاصی می‌باشند. گاهی اولین علامت بیماری، احساس سنگینی در شکم به علت اسپلنومگالی شدید می‌باشد. یافته‌های آزمایشگاهی، در تشخیص بیماری حائز اهمیت می‌باشند.

▫ مطالعات آزمایشگاهی: یافته‌های آزمایشگاهی در CML عبارتند از:

۱ ـ لکوسیتوز شدید معمولاً بیش از ۱۰۰۰۰۰ سلول در میکرولیتر که عمدتاً از نوتروفیل، متامیلوسیت و میلوسیت تشکیل شده‌اند. اما بازوفیل و ائوزینوفیل نیز فراوان است (شکل ۱۷-۳).

۲ ـ درصد کمی میلوبلاست (معمولاً کمتر از ۵٪) در خون محیطی

۳ ـ ترومبوسیتوز

۴ ـ مغز استخوان هیپرسلولار با افزایش اندک میلوبلاست‌ها و در اغلب موارد، افزایش تعداد فاگوسیت‌ها

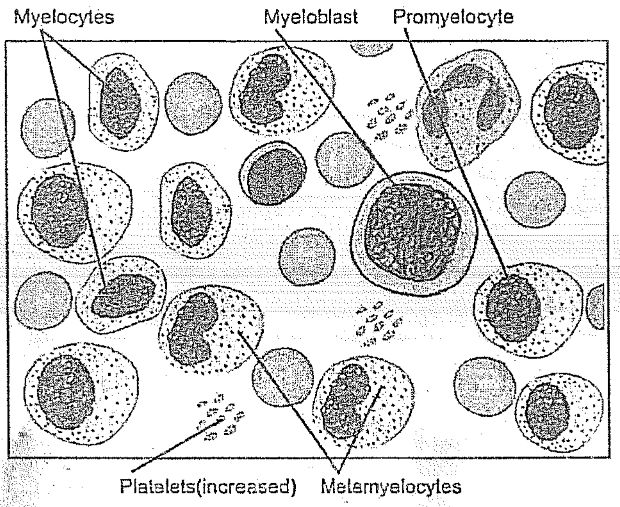
▫ درمان: یک روش درمان قطعی CML، پیوند مغز استخوان است و در ۷۰٪ مبتلایان علاج بخش بوده است. Gleevec (Imantinib mesylate) موجب پسرفت کامل در درصد بالایی از افرادی می‌شود که در فاز ثابت CML هستند.

مثال: مرد ۵۲ ساله‌ای با علایم ضعف و خستگی زودرس مراجعه نموده است. در بررسی‌های آزمایشگاهی تعداد لکوسیت‌ها ۱۰۰۰۰۰ در میلی‌متر مکعب (افزایش زیاد)، وجود گرانولوسیت‌های بالغ و میلوسیت‌ها به تعداد زیاد، ائوزینوفیلی و بازوفیلی و وجود بلاست به تعداد کمتر از ۲٪ در خون محیطی مشاهده شد. وجود کدام یک از بازآرایی‌های (Gene Rearrangement) زیر در سلول‌های خونی وی محتمل‌تر است؟ (دستیاری ـ اردیبهشت ۸۴)

الف) bcr-c-abl ب) PML-αRAR

ج) myc-HSR د) bcl2-myc

پاسخ: الف



شکل ۱۷-۳. لام خون محیطی در CML

مثال: بیمار خانم ۴۰ ساله با علایم ضعف، بی‌اشتهایی و لکوسیتوز ۵۰۰۰۰/μL به کلینیک مراجعه کرده، در معاینه طحال بزرگ و در بررسی گستره خون محیطی تمامی رده‌های سلول‌های سفید گرانولار از میلوبلاست تا نوتروفیل با غلبه میلوسیت و نوتروفیل و کمتر از ۱۰٪ بلاست دیده می‌شود. فعالیت آنزیم فسفاتاز قلیایی در نوتروفیل کاهش یافته است. محتمل‌ترین ترانسلوکاسیون در این بیمار کدام است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۵)

الف) t(8;14) ب) t(9;22)

ج) t(15;17) د) t(14;18)

پاسخ: ب

مثال: خانمی ۵۲ ساله با اسپلنومگالی چشمگیر مراجعه نموده است. در اسمیر خون محیطی لکوسیتوز شدید همراه با شیفت به چپ، ائوزینوفیلی و بازوفیلی، میلوبلاست کمتر از ۵٪ همراه با ترومبوسیتوز مشاهده می‌شود. در بیمار فوق کدام اختلال ژنتیکی زیر محتمل‌تر است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۸)

الف) CBFa/ETo Fusion ب) CBFb/MYH11

ج) PML/RARa د) BCL-ABL Fusion

پاسخ: د

پلی‌سیتمی حقیقی (Vera)

علامت اصلی (Hallmark) پلی‌سیتمی ورا عبارت است از: افزایش پرولیفراسیون و بلوغ عناصر اریتروپید، گرانولوسیتیک و مگاکاریوسیتیک که موجب پان‌میلولیز (Panmyelosis) می‌شود. برخلاف سایر پلی‌سیتمی‌های مطلق که در اثر افزایش ترشح اریتروپویتین ایجاد می‌شوند، پلی‌سیتمی ورا با سطوح سرمی پایین اریتروپویتین مشخص می‌شود.

نکته: تقریباً در تمام موارد PCV، یک موتاسیون ویژه در JAK_2 وجود دارد. JAK_2 یک تیروزین کیناز می‌باشد. این موتاسیون باعث جانشینی والین به جای فنیل‌آلانین در جایگاه ۶۱۷ می‌گردد.

▫ مورفولوژی: احتقان پلتوریک تمامی بافت‌ها و اندام‌ها مشخصه پلی‌سیتمی حقیقی (پلی‌سیتمی ورا) می‌باشد. ترومبوزها و انفارکت‌ها شیوع بالایی دارند و بیشتر قلب و طحال و کلیه را درگیر می‌سازند. سردرد، سرگیجه، علایم گوارشی، استفراغ خونی و ملنا شایع هستند.

۱ ـ در پلی‌سیتمی حقیقی یک افزایش مطلق در تودهٔ RBC وجود دارد که بیشتر علائم و نشانه‌های بالینی مرتبط به آن است.

۲ ـ در ۷۵٪ از بیماران، طحال بزرگ می‌شود (به صورت خفیف)، که ناشی از خون‌سازی خارج مدولاری و احتقان عروقی است.

۳ـ در پلی‌سیتمی حقیقی براساس نوع نقص پلاکتی، **ترومبوز یا خونریزی غیرطبیعی** وجود دارد.

۴ـ مغز استخوان **هیپرسلولر** می‌باشد و **هیپرپلازی سلول‌های اریتروییدی، میلوئیدی و مگاکاریوسیتی** دیده می‌شود و در ۱۰٪ از بیماران درجاتی از **فیبروز مغز استخوان** در زمان تشخیص وجود دارد.

▣ **مطالعات آزمایشگاهی:** تشخیص بیماری معمولاً براساس یافته‌های آزمایشگاهی صورت می‌گیرد که عبارتند از: ۱ـ افزایش RBC (۱۰-۶ میلیون در میکرولیتر) و هماتوکریت (۶۰٪)، ۲ـ افزایش گرانولوسیت (۵۰۰۰۰ در هر میلی‌متر مکعب) و ۳ـ شمارش پلاکت ممکن است به بیش از ۴۰۰۰۰۰ در هر میلی‌متر مکعب برسد، پلاکت‌ها معمولاً از نظر عملکرد و مورفولوژی غیرطبیعی هستند.

نکته: ترانسفورماسیون به «**بحران بلاستی**[1]» مشابه AML نیز رخ می‌دهد ولی شیوع آن بسیار کمتر از می‌باشد.

متاپلازی میلوئید همراه با میلوفیبروز

در این اختلال میلوپرولیفراتیو مزمن، **فیبروز مغز استخوان (Spent phase)**، در مراحل **زودرس** بیماری اتفاق می‌افتد. با انتقال خون‌سازی از مغز استخوان فیبروتیک به طحال، کبد و غدد لنفاوی، **هپاتومگالی و اسپلنومگالی بسیار شدیدی** ایجاد می‌شود. خون‌سازی در مناطق خارج مدولاری، ناموثر و ناکافی بوده و منجر به **آنمی متوسط تا شدید و ترومبوسیتوپنی** در اکثر بیماران می‌شود.

۱ـ ممکن است الگوی بالینی و خونی در این بیماری مشابه CML باشد ولی **کروموزوم فیلادلفیا وجود ندارد.**

۲ـ در خون محیطی این بیماران ناهنجاری‌های RBC شامل **اشکال بدشکل (پوئی کیلوسیتوز و سلول‌های قطره اشکی)** همراه با **WBCهای نارس (میلوسیت و متامیلوسیت)** دیده می‌شود. (شکل ۱۸-۳).

۳ـ **فیبروز مغز استخوان** معمولاً ثانویه به **تخریب سلول‌های خونی** به‌خصوص مگاکاریوسیت‌ها ایجاد می‌شود.

۴ـ فیبروبلاست‌های مغز استخوان در اثر PDGF و TGF-β برانگیخته شده و شروع به تکثیر می‌کنند.

۵ـ موتاسیون JAK2 یکسانی که در PCV وجود دارد، در حدود نیمی از موارد میلوفیبروز اولیه و ترومبوسیتوز اساسی نیز وجود دارد.

۶ـ طحال در اثر خونسازی خارج از مغز استخوان **بسیار بزرگ** شده و ممکن است به علت بزرگی، دچار **انفارکت‌های متعدد زیر کپسولی** شود.

۷ـ در برخی بیماران، به جای فیبروز مغز استخوان، **هیپرسلولاریته مغز استخوان** مشاهده می‌گردد.

۸ـ **متاپلازی میلوئید همراه با میلوفیبروز شایع‌ترین سندرم میلودیسپلاستیک** می‌باشد.

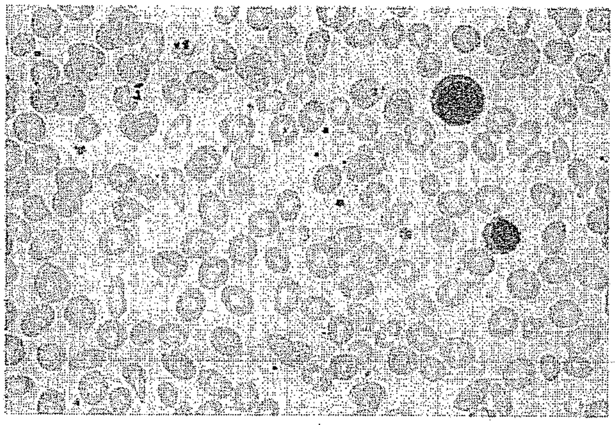
مثال: آقای ۶۵ ساله به دلیل ضعف و بی‌حالی به پزشک مراجعه می‌کند. در آزمایشات خون محیطی پان سیتوپنی به همراه گلبول‌های قرمز Tear drop و اشکال نارس گلبول‌های قرمز و سفید (Leukoerythrocytosis) مشاهده شده است. در معاینه اسپلنومگالی قابل توجه و در مطالعه ژنتیک موتاسیون JAK2 Kinase گزارش شده است. کدام یک از موارد زیر محتمل‌ترین یافته در مطالعه مغز استخوان وی می‌باشد؟ (دستیاری ـ بهمن ۸۹)

الف) Normocellular marrow
ب) Diffusely fibrotic marrow
ج) Incread number of megaloblasts
د) Incread number of plasma cells

پاسخ: ب

نئوپلاسم‌های هیستیوسیتی

▣ **هیستیوسیتوز سلول لانگرهانس:** ناشی از تکثیر کلونال **سلول‌های دندریتیک ارائه‌دهنده آنتی‌ژن در پوست** می‌باشد ولی در اندام‌های دیگر نیز دیده می‌شوند.



شکل ۱۸-۳. میلوفیبروز با متاپلازی میلوئید. به گلبول‌های قرمز قطره اشکی توجه کنید.

وجود اجسام Hx (گرانول‌های بیربک) (Birbeck granules) در سیتوپلاسم مشخص‌کننده این بیماری است. اجسام Hx در میکروسکوپ الکترونی به صورت **ساختمان‌های توبولی میله‌ای شکل، پنج لایه‌ای با تناوب مشخص و گاه یک بخش انتهایی گشاد (نمای راکت تنیس)** مشخص می‌گردند.

▣ **طبقه‌بندی:** هیستیوسیتوز سلول لانگرهانس به ۳ بیماری زیر طبقه‌بندی می‌شود.

۱ـ هیستیوسیتوز منتشر حاد سلول لانگرهانس **(بیماری لترر ـ سیو)** غالباً قبل **از ۲ سالگی** روی داده و به صورت ضایعات جلدی شبیه **بثورات پوستی سبورئیک** ظاهر می‌گردد. همزمان با ضایعات پوستی اغلب هپاتواسپلنومگالی، لنفادنوپاتی، ضایعات ریوی و **استئولیتیک تخریبی استخوان** دیده می‌شوند.

۲ـ **گرانولوم ائوزینوفیلیک تک کانونی و چند کانونی**، هر دو با **تجمعات گسترش یابنده و اروزیو سلول‌های لانگرهانس در حفرات مدولاری استخوان‌ها** مشخص می‌شوند. نوع تک کانونی معمولاً باعث **درد و تندرنس** و گاهی **شکستگی‌های پاتولوژیک** می‌گردد و نوع چند کانونی اغلب کودکان را گرفتار می‌کند و باعث **تب، بثورات منتشر** به‌خصوص در **پوست سر و مجاری گوش و اوتیت میانی** راجعه می‌گردد.

۳ـ به مجموعهٔ نقایص استخوان‌های جمجمه، دیابت بیمزه و اگزوفتالمی **تریاد هند ـ شولر ـ کریستین** می‌گویند.

مثال: مرد ۴۰ ساله با شکایت درد، حساسیت به لمس و شکستگی پاتولوژیک استخوان ران مراجعه کرده است. در بیوپسی به عمل آمده از ضایعه، ورقه‌های سلولی متشکل از سلول‌هایی با سیتوپلاسم فراوان و اغلب حباب‌دار و با هسته‌ی وزیکولار مشاهده می‌گردند که برای آنتی‌ژن‌های DR و CD1 انسانی مثبت می‌باشند و در زیر میکروسکوپ الکترونی، حاوی ساختمان‌های میله‌ای شکل و همانند راکت تنیس هستند. بهترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۶)

الف) Granulocytic Sarcoma
ب) Unifocal Langerhans Cell Histiocytosis
ج) Large Cell Lymphoma
د) Solitary Plasmacytoma

پاسخ: ب

مثال: کودک ۲ ساله‌ای تب و بثورات منتشر پوستی داشته و سابقه دوره‌های مکرر اوتیت میانی به همراه عفونت‌های مکرر دستگاه تنفسی فوقانی ذکر می‌شود. مشاهده کدام یک از سلول‌های زیر در نمونه مغز استخوان محتمل‌تر است؟ (دستیاری ـ بهمن ۸۸ ـ باطل شد)

الف) سلول‌های هیستیوسیتیک با نمای کاغذ چروکیده (Wrinkled tissue paper)
ب) سلول‌های اپی‌تلیوئیدی حاوی باسیل اسید فاست

1- Blast crisis

ج) سلول‌های هیستیوسیتیک با سیتوپلاسم آبی رنگ وسیع
د) سلول‌های لانگرهانس CD1a مثبت
پاسخ: د

اختلالات خونریزی دهنده

انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)

▫ **تعریف:** با فعال‌شدن آبشار انعقادی که منجر به تشکیل ترومبوز در سرتاسر میکروسیرکولاسیون می‌شود مشخص می‌گردد. بدنبال ایجاد ترومبوزهای وسیع، پلاکت‌ها و عوامل انعقادی مصرف گردیده و به صورت ثانویه فیبرینولیز فعال می‌شود.

▫ **عواقب DIC:** دو پیامد اصلی DIC عبارتند از: **رسوب گستردهٔ فیبرین در سرتاسر میکروسیرکولاسیون** که موجب آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک می‌گردد و **خونریزی** که به‌علت مصرف پلاکت‌ها، و فاکتورهای انعقادی و افزایش فعال کننده‌های پلاسمینوژن، ایجاد می‌شود.

نکته : تغییرات آناتومیک DIC مربوط به **رسوب گسترده فیبرین و خونریزی** می‌باشند.

نکته : درگیری غدد آدرنال موجب ایجاد تصویر سندرم Waterhouse-Friderichsen می‌گردد. احتمال دخالت DIC در نکروز هیپوفیز بعد از زایمانی شیهان نیز وجود دارد.

▫ **اتیولوژی:** شایع‌ترین موارد ایجاد کنندهٔ DIC عبارتند از: **سپسیس، عوارض مامایی، بدخیمی و ترومای شدید.**

▫ **انواع:** DIC حاد (که مثلاً در عوارض زایمانی مشاهده می‌شود) **بیشتر با گرایش به خونریزی** و DIC مزمن (مثلاً در بیماران سرطانی) **بیشتر با عوارض ترومبوتیک** همراه هستند.

▫ **تشخیص:** ترومبوسیتوپنی و طولانی‌شدن PT و PTT از مشخصات ویژه DIC هستند. مواد حاصل از تجزیهٔ فیبرین (FDP) در پلاسما افزایش می‌یابند.

ترومبوسیتوپنی

▫ **تعریف:** ترومبوسیتوپنی با خونریزی خودبخودی و PT و PTT طبیعی و BT طولانی شده مشخص می‌شود. در ترومبوسیتوپنی، تعداد پلاکت‌ها **کمتر از ۱۰۰،۰۰۰ در میکرولیتر یا کمتر** می‌باشد. خونریزی خودبخود معمولاً با تعداد پلاکت کمتر از ۲۰۰۰۰ ایجاد می‌گردد و تعداد ۵۰۰۰۰-۲۰۰۰۰، باعث **خونریزی پس از تروما** می‌گردد.

▫ **اتیولوژی:** علل ترومبوسیتوپنی عبارتند از: **کاهش تولید پلاکت، افزایش تخریب پلاکت و تخریب پلاکت در اثر عوامل غیرایمونولوژیک از جمله DIC، دریچه‌های مصنوعی قلب و TTP.**

۱ ـ در بیشتر مواردی که علت ترومبوسیتوپنی افزایش تخریب است، در مغز استخوان افزایش جبرانی مگاکاریوسیت‌ها مشاهده می‌شود. بنابراین می‌توان با بررسی مغز استخوان دو نوع عمدهٔ ترومبوسیتوپنی را از هم افتراق داد.

۲ ـ ترومبوسیتوپنی از تظاهرات خونی شایع AIDS می‌باشد. این حالت می‌تواند در اوایل سیر بیماری رخ دهد.

نکته‌ای بسیار مهم : ترومبوسیتوپنی با خونریزی خودبخودی، زمان BT طولانی شده و PT و PTT طبیعی مشخص می‌گردد.

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی (ITP)

▫ **انواع:** دو نوع اولیه وجود دارد که عبارتند از: **۱ ـ ITP مزمن؛** یک اختلال نسبتاً شایع می‌باشد که تمایل به درگیر کردن **زنان بزرگسال ۴۰-۲۰ ساله** دارد؛ **۲ ـ ITP حاد:** یک نوع خود محدودشونده است که **بیشتر در بچه‌ها** و متعاقب عفونت‌های ویروسی روی می‌دهد.

▫ **پاتوژنز:** ایمونوگلوبولین‌های ضدپلاکت که علیه مجموعه IIb/IIIa یا Ib/Ix گلیکوپروتئین‌های غشایی ساخته شده‌اند، در ۸۰٪ بیماران مبتلا به ITP شناسایی گردیده‌اند (**۱۰۰٪ امتحانی**).

● **نقش طحال:** طحال نقش مهمی در بیماریزایی این اختلال ایفاء می‌کند. در ⅔ بیماران، اسپلنکتومی سبب بازگشت پلاکت‌ها به تعداد طبیعی و پسرفت کامل بیماری می‌شود. طحال معمولاً در ظاهر طبیعی است و تنها شواهد ناچیزی از افزایش تخریب پلاکت‌ها مشاهده می‌شود. **اگر با بزرگی طحال یا لنفادنوپاتی مواجه باشیم، باید تشخیص‌های دیگر را در نظر داشته باشیم.**

● **یافته‌های مغز استخوان:** مغز استخوان معمولاً حاوی تعداد افزایش یافته‌های از مگاکاریوسیت‌ها می‌باشد، یافته‌ای که در تمام انواع ترومبوسیتوپنی در اثر تخریب پلاکت وجود دارد.

▫ **یافته‌های بالینی:** ITP در شروع غالباً خفیف می‌باشد. بیمار دچار **پتشی، کبودشدگی آسان، خونریزی از بینی، خونریزی از لثه و خونریزی متعاقب تروماهای جزیی** می‌شود. خونریزی‌های خطرناک‌تر داخل مغزی یا ساب‌آراکنوئید شیوع بسیار کمتری دارند.

▫ **درمان:** در بیش از ⅔ بیماران اسپلنکتومی سبب **بازگشت پلاکت‌ها به تعداد طبیعی و پسرفت کامل بیماری** می‌شود.

مثال: ایمونوگلوبولین‌های ضد پلاکت بر علیه گلیکوپروتئین‌های IIb/IIIa یا Ib پلاکتی در کدام بیماری زیر دیده می‌شوند؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۱)
الف) سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)
ب) بیماری فون ویلبراند
ج) پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک
د) انعقاد منتشر داخل رگی
پاسخ: ج

مثال: آنتی‌بادی‌های ضدآنتی‌ژن‌های گلیکوپروتئینی Ib و IIb/IIIa در کدام یک از موارد زیر دیده می‌شود؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۲)
الف) Cold autoimmune hemolytic anemia
ب) Felty's syndrome
ج) Warm autoimmune hemolytic anemia
د) Idiopathic thrombocytopenic purpura
پاسخ: د

ترومبوسیتوپنی القاءشده با هپارین

۵-۳٪ بیماران تحت درمان با هپارین شکسته نشده، پس از ۲-۱ هفته درمان دچار ترومبوسیتوپنی متوسط تا شدید می‌شوند. ترومبوسیتوپنی توسط آنتی‌بادی‌های IgG ایجاد می‌شود که به فاکتور ۴ پلاکتی (Platelet factor 4/Heparin) برروی سطح آن متصل می‌شود.

نکته : حتی در حضور ترومبوسیتوپنی شدید، **هم ترومبوز وریدی و هم ترومبوز شریانی**، هر دو ایجاد می‌شوند.

نکته : تنها راه درمان ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین، **توقف هپارین درمانی** است.

میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک

شامل طیفی از سندرم‌های بالینی از جمله پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP) و سندرم همولیتیک اورمیک (HUS) می‌باشند.

■ **پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP)**: با پنتاد تب، ترومبوسیتوپنی، آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، نقایص گذرای نورولوژیک و نارسایی کلیه شناخته می‌شود.

نکته: HUS مانند TTP با آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک و ترومبوسیتوپنی همراه است ولی برخلاف TTP **معمولاً علائم نورولوژیک وجود ندارند و نارسایی کلیه غالب است** و اغلب در دوران کودکی آغاز می‌شود.

نکته: پایه و اساس هر دو بیماری HUS و TTP، **تشکیل وسیع لخته‌های هیالن در میکروسیرکولاسیون** است که به صورت اولیه حاوی اجتماعات متراکمی از پلاکت‌ها در احاطهٔ فیبرین هستند.

نکته: در TTP و HUS نتایج تست‌های آزمایشگاهی انعقادی مانند PTT,PT طبیعی می‌باشند **(بسیار مهم)**.

نکته‌ای بسیار مهم: اخیراً علت اکثریت TTP مشخص شده است. بیماران علامت‌دار، دارای نقص در آنزیم **متالوپروتئاز ADAMTS13** می‌باشند. آنزیم متالوپروتاز، مولتی‌مرهای با وزن مولکولی بالای فاکتور فون‌ویلبراند را تجزیه می‌کند. در فقدان این آنزیم مولتی‌مرهای با وزن بالای vWF در پلاسما تجمع می‌یابند.

نکته: هر بیماری که با **ترومبوسیتوپنی توجیه‌نشده و آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک** مراجعه کند باید به TTP مشکوک شد؛ زیرا عدم تشخیص اولیه ممکن است کشنده باشد.

■ **سندرم همولیتیک ـ اورمیک (HUS)**: در دوران کودکی و بزرگسالی و اغلب متعاقب گاستروآنتریت عفونی ناشی از **E. Coli** رده **O157:H7** ایجاد می‌شود. این رده از **E. Coli** موجب تولید سم شبه شیگا **(Shiga-like toxin)** می‌شود که به سلول‌های آندوتلیال آسیب می‌رساند. آسیب آندوتلیال حاصل از این سم، باعث آغاز فعالیت و تجمع پلاکتی، می‌گردد. کودکان با **اسهال خونی** مراجعه کرده و چند روز بعد HUS تظاهر می‌یابد. اگرچه با **مراقبت حمایتی و تعویض پلاسما**، کودکان مبتلا اغلب کاملاً بهبود می‌یابند، اما در موارد شدیدتر، آسیب کلیوی غیرقابل برگشت و مرگ رخ می‌دهد.

مثال: **پسربچه‌ای را به علت استفراغ خونی به درمانگاه آورده‌اند. در سابقه بروز اسهال و استفراغ را در روزهای قبل ذکر می‌کند. در معاینه فشارخون بیمار بالاست و در بررسی‌های آزمایشگاهی نتایج زیر مشاهده شد.**

Anisocytosis , Poikilocytosis and Schistocytosis

کدام تشخیص زیر محتمل‌تر است؟ **(پرانترنی - مهر ۷۸)**

الف) سندرم همولیتیک اورمیک

ب) پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک

ج) هموفیلی A

د) لوسمی لنفوبلاستیک حاد

پاسخ: الف

مثال: **پسربچه ۷ ساله متعاقب اسهال خونی دچار اولیگوری، هماچوری، افزایش اوره و کراتینین سرم شده است. در معاینه اندامها پتشی دارد. در بیوپسی کلیه وی، وجود کدام یافته زیر محتمل‌تر است؟** **(پرانترنی - اسفند ۸۵)**

الف) اسکلروز هیالن آرتریولی
ب) نکروز حاد توبولی

ج) افزایش ضخامت ممبران بازال
د) ترومبوز عروق کاپیلری گلومرولی

پاسخ: د

مثال: **خانم ۳۰ ساله‌ای با تشنج به اورژانس آورده شده است. در معاینه تب دارد. در آزمایش‌های انجام شده: آنمی، ترومبوسیتوپنی به همراه شیستوسیت‌های فراوان در لام خون محیطی مشاهده می‌شود. PT و PTT بیمار نرمال است. با توجه به محتمل‌ترین تشخیص برای این بیمار، پاتوژنز بیماری با کدامیک از موارد زیر در ارتباط است؟** **(پرانترنی - اسفند ۸۷)**

الف) کمبود آنزیم گلوکز شش فسفات دهیدروژناز

ب) کمبود فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکن (GIP) بر سطح سلول

ج) انعقاد داخل عروقی منتشر

د) کمبود متالوپروتئاز تجزیه‌کنندهٔ مولتی‌مرهای فون ویلبراند

پاسخ: د

اختلالات انعقادی

بیماری فون‌ویلبراند

از نظر بالینی با خونریزی خودبخودی از غشاهای مخاطی، خونریزی شدید از زخم‌ها، منوراژی و زمان خونریزی طولانی (BT طولانی) با وجود شمارش طبیعی پلاکت‌ها مشخص می‌شود. غالباً انتقال آن به صورت **اتوزومال غالب** است.

نکته: مهمترین عملکرد فاکتور فون ویلبراند در بدن، **تسهیل چسبندگی پلاکت‌ها به کلاژن زیر آندوتلیومی** می‌باشد.

نکته: این بیماری احتمالاً شایع‌ترین اختلال خونریزی‌دهندهٔ ارثی است.

۱ـ شایع‌ترین نوع بیماری فون ویلبراند **نوع کلاسیک یا نوع I** است که با **کاهش کمی vWF** و **کمبود ثانویه سطح فاکتور VIII** همراه می‌باشد. **نوع II** سبب یک **کمبود عملکردی** می‌گردد. به غیر از افرادی که بیماریشان بسیار شدید است، در سایر بیماران اثرات کمبود فاکتور VIII که مشخصهٔ هموفیلی هستند، نادر است.

۲ـ **نوع II** بیماری فون‌ویلبراند به چند زیرگروه تقسیم می‌گردد که همه آنها با فقدان انتخابی **مولتی‌مرهای با وزن مولکولی بالای vWF** مشخص می‌گردند.

هموفیلی A (کلاسیک)

■ تعریف: هموفیلی A، شایع‌ترین بیماری ارثی همراه با **خونریزی شدید** است و به دلیل **کمبود فعالیت فاکتور VIII** بوجود می‌آید. این بیماری به‌صورت یک **صفت مغلوب وابسته به X** می‌باشد که عمدتاً **در مردان** رخ می‌دهد. در ۳۰٪ از موارد، سابقهٔ خانوادگی **منفی** بوده و به واسطهٔ **موتاسیون‌های جدید** ایجاد می‌شوند. خونریزی شدید در **زنان هتروزیگوت**، ممکن است به دلیل **لیونیزاسیون نامطلوب**، رخ دهد.

نکته: هموفیلی شدید در افرادی که کمبود شدید فاکتور VIII دارند **(فعالیت کمتر از ۱٪)**، مشاهده می‌شود انواع خفیف‌تر فقط زمانی آشکار می‌شوند که **یک استرس همودینامیک شدید (مانند تروما)** رخ دهد.

■ **علائم بالینی**: در هموفیلی، تمایل به **کبودشدگی و خونریزی شدید بعد از تروما یا جراحی** وجود دارد. همچنین **خونریزی‌های خودبخودی** در مناطقی که بیشتر در معرض **تروما** قرار دارند از جمله در مفاصل منجر به **همارتروز** می‌گردد که به مرور زمان باعث **دفورمیتی مفصل و لنگیدن فرد** می‌شود. به صورت کاراکتریستیک، **پتشی وجود ندارد.**

■ **یافته‌های آزمایشگاهی**: **PTT** طولانی در مبتلایان به هموفیلی A با افزودن پلاسمای طبیعی به پلاسمای بیمار اصلاح می‌شود. اگر با انجام این عمل PTT اصلاح نشود، نشان‌دهندهٔ وجود آنتی‌بادی خنثی علیه فاکتور VIII در پلاسمای بیمار می‌باشد. این حالت در ۱۵٪ بیماران مشاهده می‌شود.

■ **درمان**: فاکتور VIII تهیه شده از پلاسمای انسانی خطر انتقال **بیماری‌های ویروسی** را به دنبال دارد. امروز با استفاده از فاکتور VIII نوترکیب خطر عفونت‌زایی (ناشی از انتقال فاکتور VIII پلاسمایی) از بین رفته است.

هموفیلی B (بیماری کریسمس)

در اثر کمبود شدید **فاکتور IX انعقادی** بوجود می‌آید و از نظر بالینی غیرقابل تفکیک از هموفیلی A می‌باشد. به صورت **وابسته به X مغلوب** انتقال می‌یابد. PTT **افزایش یافته و زمان خونریزی (BT) طبیعی است.**

جدول ۸-۳: علل اسپلنومگالی (براساس میزان بزرگی طحال)

- بزرگی شدید طحال (وزن بیش از ۱۰۰۰ گرم)
  - ۱) اختلالات میلوپرولیفراتیو مزمن (لوسمی میلوئید مزمن، متاپلازی میلوئید همراه با میلوفیبروز)
  - ۲) CLL (با شدت کمتر)
  - ۳) لوسمی سلول مویی
  - ۴) لنفوم‌ها
  - ۵) مالاریا
  - ۶) بیماری گوشه
  - ۷) تومورهای اولیه طحال (نادر)
- بزرگی متوسط طحال (وزن ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ گرم)
  - ۱) بزرگی طحال ناشی از احتقان مزمن (هیپرتانسیون پورت یا انسداد ورید طحالی)
  - ۲) لوسمی‌های حاد (ناپایدار)
  - ۳) اسفروسیتوز ارثی
  - ۴) تالاسمی شدید
  - ۵) آنمی همولیتیک اتوایمون
  - ۶) بیماری نیمن - پیک
  - ۷) هیستیوسیتوز لانگرهانس
  - ۸) آمیلوئیدوز
  - ۹) التهاب مزمن طحال (خصوصاً در آندوکاردیت عفونی)
  - ۱۰) سل، تیفوئید و سارکوئیدوز طحال
  - ۱۱) کارسینوم یا سارکوم متاستازی
- بزرگی خفیف طحال
  - ۱) التهاب حاد طحال
  - ۲) احتقان حاد طحال
  - ۳) مونونوکلئوز عفونی
  - ۴) اختلالات حاد تب‌دار دیگر مثل سپتی‌سمی، SLE و عفونت‌های داخل شکمی

نکته: درمان بیماری هموفیلی B، انفوزیون فاکتور IX نوترکیب است.

اختلالات درگیرکننده طحال و تیموس

بزرگی طحال

بیماری‌های سیستمیک مختلفی می‌توانند منجر به بزرگی طحال گردند. تخریب گلبول‌های قرمز، لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها ممکن است توسط طحال صورت گیرد. چنانچه طحال مقادیر بیش از حد از اجزاء خون را تخریب نماید و منجر به آنمی، لکوپنی یا ترومبوسیتوپنی گردد، این حالت را **هیپراسپلنیسم** می‌گویند. اگر هیپراسپلنیسم با اندازهٔ طبیعی طحال همراه باشد و علتی برای پرکاری طحال یافت نشود، هیپراسپلنیسم اولیه نامیده می‌شود.

اختلالات تیموس

- **هیپرپلازی:** هیپرپلازی تیموس در بیشتر مبتلایان به **میاستنی‌گراو** و همچنین در برخی از بیماری‌های اتوایمیون از جمله SLE و **آرتریت روماتوئید**، دیده می‌شود.
- **تیموم:** تیموم ممکن است خوش‌خیم یا بدخیم باشد، تیموم خوش‌خیم از نظر سیتولوژی و بیولوژی خوش‌خیم می‌باشد و تیموم بدخیم به دو نوع I و II تقسیم می‌شود. نوع I از نظر سیتولوژی خوش خیم و از نظر بیولوژی مهاجم است، نوع II که کارسینوم تیموسی نیز نامیده می‌شود از نظر سیتولوژی بدخیم می‌باشد. تیموم‌ها نادر بوده و بیشتر در میانسالی دیده می‌شوند.

نکته: از نظر ماکروسکوپی تیموم‌ها به صورت توده‌هایی سفت و لبوله به رنگ خاکستری، سفید با قطر ۲۰-۱۵ سانتی‌متر می‌باشند و غالباً کپسول‌دار هستند.

نکته: از نظر میکروسکوپی مخلوطی از سلول‌های اپیتلیال و تیموسیت‌های غیر نئوپلاستیک مشاهده می‌گردند.

یادداشت

۴

ریه و دستگاه تنفسی

آنالیز آماری سؤالات فصل ۴

- درصد سؤالات فصل ۴ در ۱۵ سال اخیر: ۹/۳٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱ـ انواع تومورهای ریه، ۲ـ آمفیزم و به ویژه آمفیزم پان‌آسینار در کمبود α_1 آنتی‌تریپسین، ۳ـ تغییرات پاتولوژیک آسم، ۴ـ سارکوئیدوز

آسینوس ریوی

قسمتی از ریه که در سمت **دیستال برونشیول انتهایی** قرار دارد، آسینوس نامیده می‌شود که از برونشیول‌های تنفسی که از برونشیول انتهایی منشعب شده‌اند و تا مجاری آلوئولار ادامه پیدا می‌کنند، تشکیل شده است. این مجاری **کیسه‌های آلوئولار** را تشکیل می‌دهند که دیوارهٔ آنها از آلوئول‌ها ساخته شده و **محل نهایی تبادل گاز** هستند.

ساختار میکروسکوپی دیوارهٔ آلوئولی عبارت است از:

۱ ـ **اندوتلیوم مویرگی**

۲ ـ **غشای پایه‌ای و بافت بینابینی احاطه کنندهٔ آن**

۳ ـ **اپی‌تلیوم آلوئولی** که دارای دو نوع سلول است: **پنوموسیت‌های مسطح نوع I** که ۹۵٪ سطح آلوئول را می‌پوشانند و **پنوموسیت‌های گرد نوع II** که **سورفاکتانت** ترشح می‌کنند.

۴ ـ **ماکروفاژهای آلوئولی** که سلول‌های تک هسته‌ای از ردهٔ فاگوسیتی هستند و به صورت آزاد در فضای آلوئولی وجود دارند.

نکته : **منافذ Kohn** در دیوارهٔ آلوئول‌ها وجود دارند و اجازهٔ عبور باکتری‌ها و اگزودا را از میان آلوئول‌های مجاور می‌دهند.

آتلکتازی

آتلکتازی یا روی هم خوابیدگی به معنای **از بین رفتن حجم ریوی** به‌دلیل **عدم کفایت اتساع فضاهای هوایی** است و با شنت خون اکسیژن‌دار نشده از شریان‌ها به وریدهای ریوی همراه است که تعادل تهویه ـ خونرسانی را برهم زده و ایجاد هیپوکسی می‌کند. **آتلکتازی شامل ۳ نوع جذبی، فشاری و انقباضی** می‌باشد.

۱ ـ آتلکتازی جذبی (Resorption): آتلکتازی جذبی، هنگامی روی می‌دهد که انسداد، **مانع رسیدن هوا به راه‌های هوایی دیستال** گردد.

نکته: **شایع‌ترین علت آتلکتازی جذبی، انسداد برونش توسط پلاک موکوسی یا موکوسی ـ چرکی است.**

نکته: آتلکتازی جذبی **غالباً بعد از اعمال جراحی** مشاهده می‌شود ولی ممکن است سبب **عارضه‌دار شدن آسم برونشی، برونشکتازی، برونشیت مزمن یا آسپیراسیون جسم خارجی** نیز گردد.

۲ ـ آتلکتازی فشاری (Compression): آتلکتازی فشاری، که آتلکتازی **غیرفعال یا انبساطی** نیز نامیده می‌شود، غالباً در اثر **تجمع مایع، خون و یا هوا** در حفرهٔ جنب و فشار بر روی ریه ایجاد می‌گردد.

نکته: آتلکتازی فشاری به‌طور شایع به دنبال **افیوژن پلورال** که شایع‌ترین علت آن CHF است، مشاهده می‌شود.

۳ ـ آتلکتازی انقباضی (Contraction): **تمام انواع آتلکتازی به جز نوع انقباضی (سیکاتریسی)** که در اثر تغییرات فیبروتیک موضعی یا ژنرالیزه در ریه یا پلور ایجاد می‌شود، **برگشت‌پذیر هستند.**

مثال: کدام یک از انواع آتلکتازی‌های (Atelectasis) ریوی غیرقابل برگشت می‌باشد؟ (دستیاری ـ بهمن ۸۹)

الف) Compression
ب) Contraction
ج) Resorption
د) Basal passive

پاسخ: ب

آسیب حاد ریوی و سندرم دیسترس تنفسی حاد

آسیب حاد ریوی (ALI) نمایانگر طیفی از ضایعات ریوی می‌باشد که خصوصیات بالینی آن عبارتند از: **۱ـ شروع حاد تنگی‌نفس، ۲ـ کاهش فشار اکسیژن شریانی (هیپوکسمی)، ۳ـ انفیلتراسیون دوطرفه ریوی در تصاویر رادیولوژی، ۴ـ فقدان شواهد بالینی دال بر نارسایی قلبی اولیه طرف چپ.**

نکته : ALI مثالی از **ادم ریوی غیرقلبی** می‌باشد. زیرا در این اختلال انفیلتراسیون‌های ریوی به علت **آسیب به غشاء مویرگ‌های آلوئولی** ایجاد می‌گردند.

نکته : آسیب ریوی حاد می‌تواند به سمت **سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)** پیشرفت کند.

سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)

ARDS یک سندرم بالینی است که به علت **آسیب منتشر مویرگ‌ها و اپی‌تلیوم آلوئولی** ایجاد می‌شود. معمولاً حملهٔ سریع تهدید کنندهٔ حیات عدم کفایت تنفسی، سیانوز و هیپوکسمی شریانی شدید ایجاد می‌شود که به اکسیژن درمانی مقاوم بوده و می‌تواند به **نارسایی عضوی چند سیستمی** پیشرفت کند.

نکته : تظاهرات هیستولوژیک ARDS به عنوان **آسیب آلوئولی منتشر** شناخته می‌شوند.

نکته : ARDS ممکن است در وضعیت‌های بالینی مختلفی ایجاد شود که عبارتند از: ۱ـ آسیب مستقیم به ریه و ۲ـ آسیب غیرمستقیم به ریه به علت وجود یک فرآیند سیستمیک.

▣ **پاتوژنز**: غشاء مویرگی آلوئول‌ها از دو سد مجزا تشکیل شده‌اند که عبارتند از: **۱ـ آندوتلیوم میکروواسکولار و ۲ـ اپی‌تلیوم آلوئولی.** در ARDS این سد توسط **آسیب‌های اندوتلیالی یا اپی‌تلیالی** و یا به صورت شایع‌تر توسط هر دو، آسیب می‌بیند. آسیب این سد سبب **افزایش نفوذپذیری عروقی و پرشدن آلوئول‌ها، از دست‌رفتن ظرفیت انتشاری و ناهنجاری‌های وسیع سورفاکتانت به علت آسیب به پنوموسیت‌های نوع II می‌گردد.**

نکته : در ARDS **آسیب ریوی به علت عدم توازن بین مدیاتورهای پیش‌التهابی و ضد التهابی** ایجاد می‌گردد.

فاکتور هسته‌ای KB (NF-KB) (یک فاکتور نسخه‌برداری که فعالیت آن در شرایط طبیعی شدیداً تحت کنترل است)، به عنوان کاندیدای احتمالی تغییر تعادل به سمت **حالت پیش‌التهابی** مطرح شده است.

نکته : تنها **۳۰ دقیقه** پس از آسیب حاد، **افزایش سنتز IL-8** که یک فاکتور کموتاکتیک نوتروفیلی و فعال‌کننده قوی است توسط **ماکروفاژهای ریوی** دیده می‌شود.

نکته : **نوتروفیل‌ها** در پاتوژنز ARDS نقش مهمی دارند.

آسیب اندوتلیوم و اپی‌تلیوم آلوئولی در اثر مواد مترشحه از نوتروفیل‌ها باعث **افزایش نفوذپذیری عروقی و از دست رفتن سورفاکتانت** شده و در نتیجه

جدول ۱-۴. اختلالات بالینی مرتبط با سندرم دیسترس تنفسی حاد

آسیب مستقیم ریوی	آسیب غیرمستقیم ریوی
▣ علل شایع	▣ علل شایع
پنومونی	سپسیس
آسپیراسیون محتویات معده	ترومای شدید توأم با شوک
▣ علل ناشایع	▣ علل ناشایع
کونتوزیون ریوی	بای‌پس قلبی ریوی
آمبولی چربی	پانکراتیت حاد
نزدیک غرق‌شدگی	Overdose دارو
آسیب استنشاقی	ترانسفوزیون فرآورده‌های خونی
آسیب بعد از پیوند ریه	اورمی
به علت پرفیوژن مجدد	

قابلیت اتساع آلوئول‌ها از بین می‌رود. **تعادل میان فاکتورهای تخریب کننده** (مواد مترشحه از نوتروفیل‌ها) و **فاکتورهای حفاظت کننده** (شامل آنتی پروتئازهای داخلی، آنتی‌اکسیدان‌ها و سیتوکین‌های ضد التهابی مانند IL-10)، تعیین کنندهٔ درجهٔ آسیب بافتی و شدت بالینی ARDS است.

▣ **مورفولوژی**: توالی اتفاقات به دو مرحله تقسیم می‌شوند که عبارتند از:

۱ ـ مرحله حاد: **احتقان مویرگی، ادم و خونریزی بینابینی و آلوئولی، نکروز سلول‌های اپی‌تلیوم آلوئولی و تجمعات نوتروفیل‌ها داخل مویرگ‌ها** (به‌خصوص در سپسیس)، در این مرحله دیده می‌شوند ولی مشخص‌ترین یافته در این مرحله، وجود **غشاء هیالینی در مجاری آلوئولی** متسع است که حاوی مایع ادم غنی از فیبرین همراه با بقایای سلول‌های اپی‌تلیال نکروتیک می‌باشد. این تصویر بسیار شبیه به سندرم زجر تنفسی در نوزاد است. در این مرحله ریه **قرمز تیره و سفت و بدون هوا** می‌باشد.

۲ ـ مرحله سازمان یافته: در این مرحله **پرولیفراسیون شدید پنوموسیت‌های نوع II** در جهت ترمیم پوشش آلوئولی مشاهده می‌شود و بهبود غیرمعمول است.

نکته : ۸۵٪ بیماران **در عرض ۷۲ ساعت** بعد از آسیب اولیه دچار ALI یا ARDS می‌شوند.

نکته : پیش‌آگهی ARDS، وخیم می‌باشد و میزان مرگ و میر حتی با بهبود روش‌های درمانی در حدود ۶۰٪ است.

نکته : فاکتورهای نشان‌دهندهٔ پیش‌آگهی بد عبارتند از:
۱ـ سن بالا، ۲ـ باکتریمی زمینه‌ای (سپسیس) و ۳ـ وجود نارسایی چند سیستمی (خصوصاً قلبی، کلیوی و کبدی).

بیماری‌های ریوی انسدادی در مقابل بیماری‌های محدودکنندهٔ ریه

بیماری‌های ریوی منتشر به دو گروه زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

الف) بیماری‌های انسدادی (بیماری‌های راه هوایی) که با **محدودیت جریان هوا** مشخص می‌شوند. این محدودیت معمولاً در اثر افزایش مقاومت به علت **انسداد نسبی یا کامل** در هر سطحی ایجاد می‌شود. انواع بیماری‌های انسدادی عبارتند از: **آمفیزم، برونشیت مزمن، برونشکتازی و آسم.**

۱ ـ در بیماری‌های انسدادی **ظرفیت کلی ریوی**[1] **و ظرفیت حیاتی اجباری**[2] (FVC)، **طبیعی یا افزایش یافته هستند.**

۲ ـ علامت اصلی (Hallmark) بیماری‌های انسدادی، **کاهش میزان جریان بازدمی** می‌باشد که با ظرفیت بازدمی اجباری[3] در یک ثانیه (FEV1) اندازه‌گیری می‌شود.

۳ ـ به صورت کاراکتریستیک، **کسر FEV_1/FVC کاهش یافته است.**

۴ ـ **انسداد بازدمی می‌تواند در اثر باریک شدگی آناتومیک مجاری هوایی (آسم) یا کاهش بازگشت ارتجاعی (آمفیزم) ایجاد شود.**



شکل ۱-۴. آمفیزم ریوی. به بزرگ شدن قابل توجه فضاهای هوایی همراه با نازک شدن و تخریب دیواره‌های آلوئولی توجه کنید.

ب) بیماری‌های محدود کنندهٔ ریه که با کاهش اتساع پارانشیم ریوی همراه با ظرفیت ریوی کلی کاهش یافته مشخص می‌شوند. در این بیماری‌ها FVC کاهش یافته است و میزان جریان بازدمی نیز طبیعی است یا به صورت متناسب کم شده است. بنابراین، **نسبت FEV_1 به FVC نزدیک نرمال است.**

اختلالات محدود کننده در دو حالت عمومی روی می‌دهند که عبارتند از: **۱ـ اختلالات دیوارهٔ قفسه سینه با وجود ریه‌های طبیعی** مانند چاقی شدید، بیماری پلور و اختلالات نوروماسکولر (مثل سندرم گیلن باره که ماهیچه‌های تنفسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد)؛ **۲ـ بیماری‌های بافت بینابینی ریوی حاد یا مزمن.** انواع بیماری‌های محدود کنندهٔ مزمن عبارتند از: پنوموکونیوزها، فیبروز بافت بینابینی با اتیولوژی ناشناخته و بیشتر حالت‌های انفیلتراتیو (مانند سارکوییدوز).

بیماری‌های انسدادی ریه

خصوصیات زیر در افتراق آمفیزم و برونشیت مزمن کمک کننده هستند:

۱ـ تعریف **آمفیزم مورفولوژیک** است، در حالیکه برونشیت مزمن براساس **تظاهرات بالینی** (مانند وجود سرفهٔ مزمن و متناوب همراه یا ترشح موکوس فراوان) مشخص می‌شود؛ ۲ ـ **توزیع آناتومیک** آنها متفاوت است. برونشیت مزمن راههای هوایی بزرگ و کوچک، هر دو را مبتلا می‌کند (**درگیری راه‌های هوایی کوچک برونشیولیت مزمن نامیده می‌شود**). آمفیزم محدود به آسینوس‌ها می‌باشد.

نکته : امکان وجود برونشیت مزمن بدون آمفیزم قابل توجه وجود دارد و همچنین آمفیزم تقریباً خالص می‌تواند ایجاد شود (به‌ویژه در مبتلایان به کمبود ارثی α_1 ـ آنتی‌تریپسین). ولی معمولاً **این دو بیماری همراه هم** وجود دارند زیرا مکانیسم شایع ایجاد شدن هردوی آنها **مصرف سیگار** می‌باشد. بنابراین، اغلب از نظر بالینی تحت عنوان **بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)** نامیده می‌شوند.

نکته : وجه افتراق COPD از آسم، **برگشت‌ناپذیر بودن انسداد راه هوایی** در COPD می‌باشد (برخلاف آسم).

▣ **آمفیزم**: به صورت **بزرگی دائمی غیرطبیعی فضاهای هوایی در ناحیهٔ دیستال نسبت به برونشیول‌های انتهایی همراه با تخریب جداره‌های آنها (بدون فیبروز واضح)** می‌باشد. در صورتی که **اتساع فضاهای هوایی بدون تخریب دیواره** روی دهد به آن Overinflation گفته می‌شود مانند اتساع فضاهای هوایی در ریهٔ مقابل بعد از پنومونکتومی یکطرفه (شکل ۱-۴).

▣ طبقه‌بندی: آمفیزم براساس توزیع آناتومیک در داخل لوبول طبقه‌بندی می‌شود و شامل **چهار نوع مرکز آسینی، پان آسینار، آسینار دیستال و نامنظم**

1- Total lung capacity
2- Forced vital capacity
3- Forced expiratory volume

جدول ۲-۳. طیف بیماری‌های ریوی انسدادی مزمن

اصطلاح بالینی	محل آناتومیک	تغییرات پاتولوژیک اصلی	اتیولوژی	علائم / تشانه‌ها
برونشیت مزمن	برونش	هیپرپلازی غدد موکوسی، ترشح زیاد	کشیدن تنباکو، آلاینده‌های هوا	سرفه، تولید خلط
برونشکتازی	برونش	اتساع و اسکار راه هوایی	عفونت شدید یا پایدار	سرفه، خلط چرکی، تب
آمفیزم	آسینوس	بزرگی فضاهای هوایی، تخریب دیواره	کشیدن تنباکو	تنگی نفس
آسم	برونش	هیپرپلازی عضلهٔ نرم، موکوس زیاد، التهاب	علل ایمونولوژیک یا ناشناخته	ویز اپیزودیک، سرفه، تنگی‌نفس
بیماری‌های راه‌های هوایی کوچک، برونشیولیت*	برونشیول	اسکار التهابی، انسداد برونشیول‌ها	کشیدن تنباکو، آلاینده‌های هوا	سرفه، تنگی نفس

* یکی از تظاهرات برونشیت مزمن

می‌باشد. **فقط آمفیزم مرکز آسینی و پان آسینار، انسداد راه هوایی قابل توجه از نظر بالینی ایجاد می‌کنند.**

نکته : آمفیزم مرکز آسینی **۲۰ برابر شایع‌تر** از بیماری پان‌آسینار می‌باشد.

۱ ـ آمفیزم مرکز آسینی (Centrilobular)، بخش‌های پروگزیمال و مرکزی آسینی را که از برونشیول تنفسی تشکیل شده‌اند، درگیر می‌نماید و آلوئول‌های دیستال سالم باقی می‌مانند. بنابراین **فضاهای آمفیزمی و طبیعی، هر دو در داخل یک لبول و یک آسینی**، دیده می‌شوند.

نکته : در آمفیزم مرکز آسینی درگیری **لوب‌های فوقانی** به ویژه در سگمان‌های آپیکال شایع‌تر و شدیدتر است.

نکته : این نوع آمفیزم بیش از همه در نتیجه کشیدن سیگار در افرادی مشاهده می‌شود که کمبود مادرزادی α_1 ـ آنتی تریپسین ندارند.

۲ ـ در آمفیزم پان آسینار (پان لبولر)، تمام آسینی‌ها به‌طور یکنواخت از برونشیول تنفسی تا آلوئول‌ها، گرفتار شده‌اند. این نوع آمفیزم، بیشتر در قسمت‌های تحتانی رخ می‌دهد. این نوع آمفیزم در کمبود α_1 ـ آنتی تریپسین دیده می‌شود.

۳ ـ در آمفیزم آسینار دیستال (پاراسپتال)، بخش دیستال درگیر شده و بخش پروگزیمال سالم به‌نظر می‌رسد. این نوع آمفیزم، بیشتر در مجاورت پلور، در امتداد بافت همبندی سپتوم لبولر و کناره‌های لبول‌ها مشاهده می‌شود و غالباً در مجاورت مناطق فیبروز، اسکار یا آتلکتازی به وجود می‌آید. درگیری در نیمهٔ فوقانی ریه، شدیدتر است.

نکته : احتمالاً آمفیزم آسینار **دیستال** زمینه‌ساز **پنوموتوراکس خودبه خودی در جوانان** می‌باشد (شکل ۲-۴).

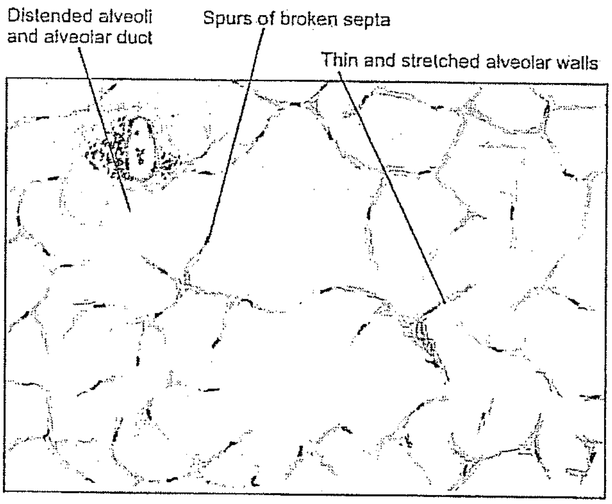
یافته‌های کاراکتریستیک عبارتند از: فضاهای هوایی بزرگ مجاور هم (۰/۵-۲cm) که گاهی ساختارهای کیست مانند با بزرگی پیشرونده تشکیل می‌دهند و بول (Bullae) نامیده می‌شوند.

۴ ـ در آمفیزم نامنظم، آسینوس به صورت نامنظم درگیر می‌شود. این نوع، تقریباً همیشه همراه اسکار است (در اثر بیماری‌های التهابی بهبود یافته). هرچند این شکل آمفیزم از نظر بالینی علامتدار نیست، **می‌تواند شایع‌ترین نوع آمفیزم** باشد.

نکته : آمفیزم در نتیجه **عدم توازن پروتئاز ـ آنتی‌پروتئاز و عدم توازن اکسیدان ـ آنتی اکسیدان** ایجاد می‌گردد.

نکته: کمبود α_1 **آنتی‌تریپسین** یک بیماری ژنتیکی است که موجب آمفیزم ریوی می‌گردد. کمبود α_1 ـ آنتی‌تریپسین موجب آمفیزم پان‌آسینار به ویژه در نواحی **تحتانی** ریه می‌گردد. تقریباً ۱٪ مبتلایان به آمفیزم این نقص را دارا می‌باشند.

نکته : ژن α_1 ـ آنتی‌تریپسین بر روی لکوس Pi از کروموزوم ۱۴ قرار دارد.



شکل ۲-۳. آمفیزم پان آسینار

نکته: افزایش فعالیت الاستازی در مرکز آسینی به همراه کاهش فعالیت α_1 ـ آنتی‌تریپسین به علت دود سیگار، **سبب ایجاد آمفیزم مرکز آسینی در افراد سیگاری** می‌شود.

● مورفولوژی: از نظر هیستولوژیک در آمفیزم **نازک شدن و تخریب دیواره‌های آلوئولی، یکی شدن آلوئول‌های مجاور و ایجاد فضاهای بزرگ هوایی (در بیماری پیشرفته)** مشاهده می‌گردد. کشش شعاعی راه‌های هوایی کوچک کاهش یافته و سبب ایجاد **کولاپس در طی بازدم** می‌شود. علاوه بر تخریب آلوئول‌ها، کاهش تعداد مویرگ‌های آلوئولی نیز مشاهده می‌شوند.

نکته : در آمفیزم، در آزمون‌های عملکردی ریه **کاهش FEV_1 و FVC طبیعی یا نزدیک به طبیعی**، مشاهده می‌شود.

● سیر بالینی: تظاهر کلاسیک آمفیزم در کسانی که جزء برونشیتی را ندارند، **شامل قفسه سینهٔ بشکه‌ای شکل[1]، تنگی نفس، بازدم طولانی، نشستن با حالت خمیدن به جلو، و خارج کردن هوا با زور در هنگام بازدم** می‌باشد. **تنگی نفس و هیپرونتیلاسیون** به وضوح مشاهده می‌شوند و تا مراحل انتهای بیماری، **ABG بیمار طبیعی** است. بنابراین به این بیماران (Pink puffers) نیز می‌گویند. در

1- Barrel - chested

مراحل انتهایی بیماری، به همراه آمفیزم، برونشیت مزمن آشکار و عفونت‌های راجعه به همراه خلط چرکی پدید می‌آید، که این بیماران دچار تنگی نفس و احتباس CO_2 گشته و هیپوکسیک و سیانوزه می‌شوند که به آنها (Blue bloaters) گفته می‌شود.

نکته: در تمام مبتلایان به آمفیزم به تدریج **هیپرتانسیون ریوی ثانویه** ایجاد می‌شود که علل آن عبارتند از:

۱ـ اسپاسم عروق ریوی ناشی از هیپوکسی

۲ـ از دست‌دادن ناحیه سطحی مویرگ‌ها به علت تخریب آلوئول‌ها

نکته: **آمفیزم بولوس (Bullos)** به هر نوع آمفیزمی اشاره می‌کند که **حباب‌های بزرگ ساب پلورال (بول)** ایجاد می‌کند (فضاهای باد شده با قطر >1cm)، این ضایعات در اثر **تشدید یکی از چهار نوع آمفیزم** ایجاد می‌شوند. اغلب **ساب پلورال** هستند و گاهی پاره شده و موجب **پنوموتوراکس** می‌شوند.

نکته: آمفیزم مدیاستنی به ورود هوا به استرومای بافت همبند ریه، مدیاستن و بافت زیرجلدی معمولاً **متعاقب استفراغ یا سرفه** گفته می‌شود. در صورت ورود هوا به بافت زیرجلدی، **تورم شدید در سر و گردن و کریپتاسیون در سراسر قفسهٔ سینه** ایجاد می‌شود.

مثال: در کمبود آلفا ـ ۱ ـ آنتی‌تریپسین کدام یک از انواع آمفیزم دیده می‌شود؟ (پرانترنی ـ اسفند ۷۹)

الف) Centriacinar ب) Panacinar

ج) Paraseptal د) Irregular

پاسخ: ب

مثال: بیماری با علائم کلستاز کبدی و تنگی‌نفس مراجعه نموده است. در سابقه ناراحتی مشابه را در یکی از برادرهایش ذکر می‌کند. در بیوپسی کبد گلبول‌های سیتوپلاسمی PAS^+ در هپاتوسیت مشاهده گردیده است. انتظار داریم در بیوپسی ریوی بیمار کدام طرح را مشاهده کنیم؟ (دستیاری ـ اسفند ۷۷)

الف) آمفیزم نامنظم ب) آمفیزم مرکز لبولی

ج) آمفیزم دیستال د) آمفیزم پان‌آسینار

پاسخ: د

مثال: در بیماران مبتلا به کمبود شدید آنزیم آلفا یک آنتی‌تریپسین، درگیری ریوی اغلب همراه با کدامیک از اشکال هیستولوژیک زیر می‌باشد؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۴)

الف) نکروز فوکال جدار آلوئول به همراه خونریزی در فضای آلوئول

ب) نازکی و تخریب جدار آلوئول و ایجاد فضاهای هوایی بزرگ

ج) التهاب جدار آلوئول، ایجاد فیبروز به همراه تکثیر پنوموسیت

د) افزایش ضخامت و ادم جدار آلوئول به همراه تجمع مایع صورتی و کف‌آلود در فضای آلوئول

پاسخ: ب

مثال: بیمار آقای ۳۲ ساله بدون سابقه مصرف سیگار که طی سالیان اخیر دچار تنگی‌نفس شده است. در بررسی ژنتیکی دارای فنوتیپ Pizz در لوکوس آنزیم α_1 آنتی‌تریپسین می‌باشد. کدام یک از انواع آمفیزم در بررسی ریه دیده می‌شود؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۵)

الف) Centriacinar ب) Paraseptal

ج) Panacinar د) Irregular

پاسخ: ج

مثال: در کالبدشکافی و بررسی ریه بیماری که به علت اختلالات مزمن ریوی از بین رفته است. آسینی‌های لوب تحتانی از سطح برونشیول تنفسی تا آلوئول‌های کورانتهایی به طور یکسان و یکدست بزرگ و متسع شده‌اند. این تغییرات بیشتر در ارتباط با کدامیک از موارد ذکر شده ذیل مشاهده می‌گردند؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۶)

الف) مصرف درازمدت سیگار

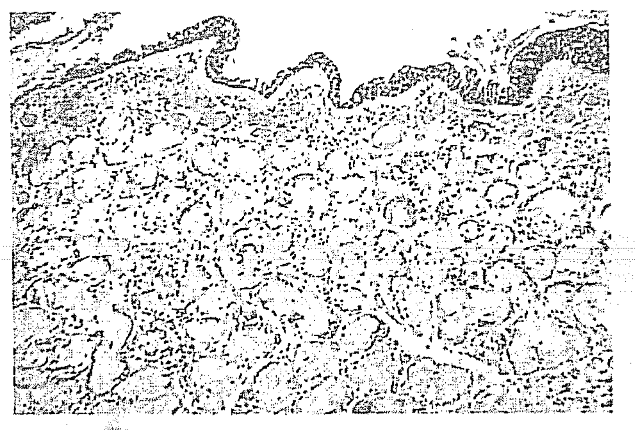
ب) کمبود مادرزادی آلفا یک آنتی‌تریپسین

ج) انسداد ساب‌توتال برونش توسط تومور یا جسم خارجی

د) ابتلا به سیاه‌سرفه

پاسخ: ب

■ **برونشیت مزمن:** وجود سرفهٔ ترشحی مداوم، حداقل به مدت ۳ ماه متوالی، حداقل در ۲ سال پیاپی مطرح کنندهٔ برونشیت مزمن می‌باشد که مهمترین



شکل ۳-۴. برونشیت مزمن. مجرای برونش در بالا قرار گرفته است. به ضخیم شدن شدید لایه غدد موکوسی (تقریباً ۲ برابر طبیعی) و متاپلازی سنگفرشی اپی‌تلیوم ریوی توجه کنید.

عامل ایجاد آن مصرف سیگار است. اکثر بیماران، مبتلا به **برونشیت سادهٔ مزمن** می‌باشند. این افراد **سرفه همراه با خلط موکوئید دارند اما انسدادی در راه هوایی وجود ندارد.** افزایش پاسخدهی راه هوایی ممکن است منجر به **برونشیت آسمی مزمن** گردد. تعداد کمی از بیماران مبتلا به برونشیت، ممکن است دچار انسداد مزمن مجرای خروجی گشته و **برونشیت مزمن انسدادی** ایجاد کنند.

۱ـ نمای مشخص کنندهٔ برونشیت مزمن، افزایش ترشح موکوس است که از مجاری هوایی بزرگ شروع می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).

۲ـ **سیگار و یا سایر آلاینده‌های هوا** می‌توانند موجب **هیپرتروفی غدد موکوسی و افزایش شدید سلول‌های گابلت** مترشحهٔ موسین، در سطح اپیتلیوم برونش‌های کوچکتر و برونشیول‌ها گردند.

۳ـ برخلاف آسم در برونشیت مزمن، ائوزینوفیل وجود ندارد؛ مگر این که بیمار به برونشیت آسمی مبتلا باشد.

۴ـ انسداد در برونشیت مزمن بیشتر محیطی بوده و به دو علت زیر رخ می‌دهد:

الف) بیماری‌های راه‌های هوایی کوچک که در اثر متاپلازی سلول گابلت همراه با توپی موکوسی در مجرای برونشیولی، التهاب و فیبروز دیوارهٔ برونشیولی ایجاد می‌شود.

ب) آمفیزم همراه (۱۰۰٪ امتحانی).

۵ـ هرچند بیماری راه‌های هوایی کوچک (برونشیولیت مزمن) جزء مهمی از انسداد جریان هوایی نسبتاً **خفیف و زودرس** می‌باشد، برونشیت مزمن همراه با انسداد شدید جریان هوا تقریباً همیشه با آمفیزم عارضه‌دار می‌شود.

۶ـ احتمالاً بسیار از تأثیرات محرک‌های محیطی بر اپی‌تلیوم تنفسی (افزایش بیش از حد موکوس)، توسط آزادسازی موضعی **سیتوکین‌های Tcell (مثل IL-13)** ایجاد می‌شوند.

نکته: **عفونت میکروبی** اغلب وجود دارد ولی نقش ثانویه دارد (بیشتر با پایدار نگه داشتن التهاب و تشدید علائم).

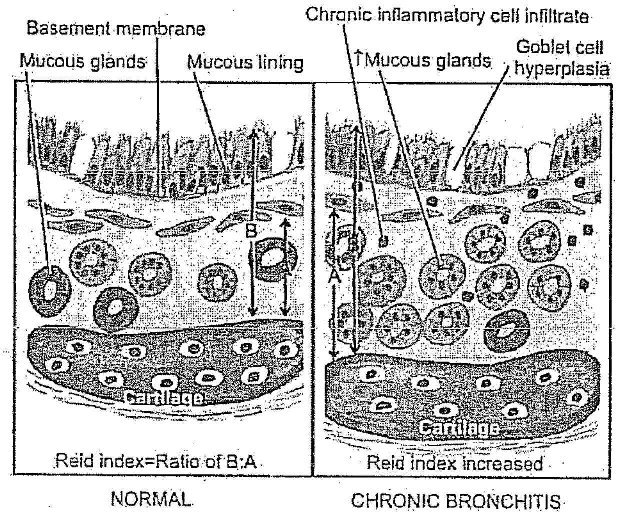
● **مورفولوژی:** از نظر مورفولوژیک، مخاط راه‌های هوایی، **متورم و پرخون** است و از یک لایه **ترشحات موسینی یا موکوسی چرکی** پوشیده شده است. از نظر هیستولوژیک، **بزرگی غدد مترشحهٔ موکوس** که نمای تشخیصی برونشیت مزمن است، دیده می‌شود (شکل ۳-۴).

نکته: **بزرگی غدد مترشحه موکوس** که نمای تشخیصی برونشیت مزمن در تراشه و برونش‌های بزرگتر می‌باشد، توسط شاخص Reid (نسبت ضخامت لایهٔ غدد زیر مخاطی به ضخامت دیوارهٔ برونش) سنجیده می‌شود (شکل ۳-۴).

یادآوری: اندکس Reid در برونشیت مزمن به کار برده می‌شود.

نکته: تراکم متفاوتی از سلول‌های التهابی **(عمدتاً تک هسته‌ای ولی گاهی مخلوط با نوتروفیل‌ها)**، اغلب در مخاط برونشیال وجود دارد.

نکته: **برونشیولیت مزمن، با متاپلازی سلول‌های گابلت، توپی موکوسی، التهاب و فیبروز مشخص می‌شود.**



شکل ۴-۴. افزایش Reid's Index در برونشیت مزمن

نکته : در بیشتر موارد شدید، ممکن است **انسداد کامل مجرا در اثر فیبروز** مشاهده شود (برونشیولیت انسدادی).

نکته : فیبروز دور برونشی و باریک شدگی مجرا موجب انسداد راه هوایی می‌شود.

مثال: افزایش شاخص رید (Reid Index) از مشخصات دیاگنوستیک کدام بیماری است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۱)

الف) برونشکتازی ب) برونشیت مزمن

ج) آسم د) آمفیزم

پاسخ: ب

مثال: آقای ۴۲ ساله‌ای با شکایت سرفه پایدار در چند سال اخیر همراه با خلط غلیظ سفید رنگ به میزان متوسط، به درمانگاه مراجعه کرده است. بیمار ۱۵ کیلوگرم افزایش وزن داشته و به مدت ۲۰ سال روزی ۲ پاکت سیگار می‌کشیده است. یافته پاتولوژیک در ریه بیمار کدام است؟ (پرانترنی - اسفند ۸۷)

الف) بزرگی فضاهای هوایی همراه با تخریب دیواره آنها

ب) اتساع برونش به همراه تخریب دیواره آن

ج) گرانولوم با نکروز کازئیفیه مرکزی

د) هیپرتروفی شدید غدد مخاطی برونش

پاسخ: د

● آسم: آسم یک اختلال التهابی مزمن راه‌های هوایی می‌باشد. علایم بالینی آسم عبارتند از: ۱ـ دوره‌های عود کنندهٔ خس‌خس سینه (wheezing)، ۲ـ تنگی نفس، ۳ـ سفتی قفسه سینه، ۴ـ سرفه (به‌ویژه در شب یا اوایل صبح). این تصویر بالینی در اثر **افزایش حساسیت فوری تکرار شونده و واکنش‌های فاز دیررس در ریه‌ها** ایجاد می‌شود.

نکته : ترияد آسم عبارت است از: **۱ـ انسداد متناوب و قابل برگشت راه هوایی؛ ۲ـ التهاب مزمن برونشی با ائوزینوفیل‌ها؛ ۳ـ هیپرتروفی و افزایش واکنش‌دهی عضلهٔ صاف برونشی.**

احتمالاً **التهاب موجب افزایش پاسخ راه هوایی** (برونکواسپاسم) به محرک‌های مختلف در بیماران آسمی می‌باشد در حالی که بر راه‌های هوایی طبیعی هیچ تأثیری ندارد.

● آسم خارجی (Extrinsic): آسم خارجی یا **آتوپیک** در اثر پاسخ ایمنی با واسطهٔ IgE و TH2 به آنتی‌ژن‌های محیطی ایجاد می‌شود (۷۰٪ موارد).

● آسم داخلی (Intrinsic): آسم داخلی یا **غیرآتوپیک** (۳۰٪ موارد) در اثر محرک‌های غیرایمنی ایجاد می‌شود که عبارتند از: آسپرین، عفونت‌های ریوی (به‌ویژه ویروس‌ها)، سرما، استرس فیزیولوژیک، ورزش و محرک‌های تنفسی.

● **پاتوژنز:** عوامل اتیولوژیک اصلی آسم عبارتند از: ۱-استعداد ژنتیکی برای افزایش حساسیت نوع I (آتوپی)؛ ۲-التهاب حاد و مزمن راه هوایی؛ ۳-افزایش پاسخ برونش‌ها به محرک‌های مختلف.

● **پاتوژنز آسم آتوپیک:** این نوع آسم همراه با افزایش واکنش سلول‌های TH2 بر ضد آنتی‌ژن‌های محیطی بوده و سیتوکین‌های زیر عامل ایجاد تظاهرات آسم هستند:

۱- IL-4 موجب تولید IgE می‌شود، ۲- IL-5 ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند و ۳- IL-13 تولید موکوس را تحریک می‌نماید. **سلول‌های اپی‌تلیال** نیز کموکین‌هایی ترشح می‌کنند که موجب تسهیل فراخوانی سلول‌های TH2، **ائوزینوفیل‌ها و دیگر لکوسیت‌ها** می‌شوند و در نتیجه، پاسخ ایمنی تشدید می‌گردد.

نکته : علاوه بر پاسخ‌های ایمنی با واسطه TH2، آسم با تغییرات ساختاری در دیوارهٔ برونشیول مشخص می‌شود که **توآرایی راه هوایی (Airway remodeling)** نامیده می‌شوند. این تغییرات عبارتند از: ۱- هیپرتروفی عضله صاف برونشی و ۲-رسوب کلاژن ساب اپی‌تلیال.

نکته : ماست‌سل‌ها که قسمتی از انفیلتراسیون التهابی در آسم هستند نیز به عنوان عامل کمک کننده در Airway remodeling مطرح شده‌اند.

● آسم آتوپیک: **شایع‌ترین نوع آسم** می‌باشد و معمولاً **در کودکی** آغاز می‌شود. سابقهٔ فامیلی مثبت شایع بوده و غالباً رینیت آلرژیک، کهیر و یا اگزما قبل از حملهٔ آسمی وجود دارند. آنتی‌ژن‌های محیطی مانند گرد و خاک، گرده، شورهٔ حیوانات و غذاها باعث ایجاد بیماری می‌شوند. پس از ایجاد حساسیت اولیه در راه‌های هوایی نسبت به آنتی‌ژن استنشاقی، حوادث زیر به ترتیب روی می‌دهند:

۱ـ تحریک TH2 و آزادسازی IL-4 و IL-5، ۲ـ ساخت IgE و اتصال آن به ماست‌سل‌های مخاطی، ۳ـ ایجاد پاسخ فوری و واکنش فاز دیررس با واسطهٔ IgE، ۴ـ پیوند متقاطع IgE به علت تماس آنتی‌ژن یکسان با ماست‌سل‌های پوشیده از IgE و رهاسازی مدیاتورهای شیمیایی، ۵ـ باز شدن اتصالات بین سلولی مخاطی و در نتیجه نفوذ آنتی‌ژن به تعداد بیشتری از ماست‌سل‌های مخاطی.

آسم آتوپیک دارای دو مرحله می‌باشد که عبارتند از:

الف) فاز حاد: این حالت در عرض **چند دقیقه** پس از تحریک ایجاد شده و پاسخ حاد یا فوری نامیده می‌شود. پاسخ حاد یا فوری عبارت است از: **انقباض برونشی**، ادم (به علت افزایش نفوذپذیری عروقی) و **ترشح موکوس**. مدیاتورهای ترشح شده از ماست‌سل‌ها که در حمله حاد آسم اهمیت دارند عبارتند از:

۱ ـ **لکوترین‌های** C_4، D_4 و E_4: که سبب انقباض طولانی برونش، افزایش نفوذپذیری عروق و ترشح موسین می‌شوند.

۲ ـ **استیل‌کولین:** از **اعصاب حرکتی (Motor) داخل ریوی** آزاد شده و با تحریک مستقیم گیرنده‌های موسکارینی موجب **انقباض عضلات صاف راه هوایی** می‌شود.

۳ ـ **هیستامین‌ها:** که سبب برونکواسپاسم و افزایش نفوذپذیری عروقی می‌شوند. هیستامین‌ها به عنوان مدیاتورهای مهم تلقی نمی‌شوند زیرا داروهای آنتی‌هیستامینی تأثیری در درمان ندارند.

۴ ـ **پروستاگلندین‌های** D_2: که سبب انقباض برونش و اتساع عروق می‌گردند.

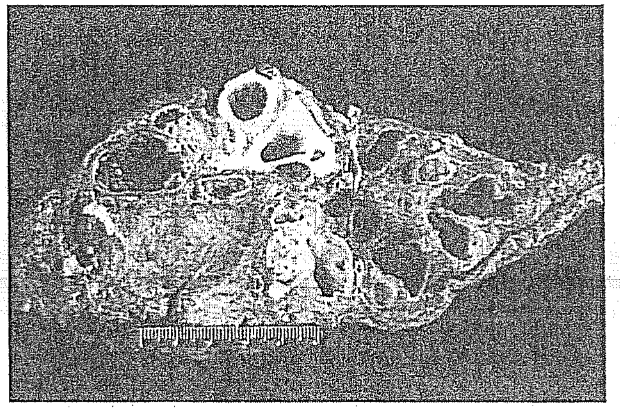
۵ ـ **عامل فعال‌کننده پلاکت (PAF):** سبب تجمع پلاکت‌ها و آزاد شدن هیستامین از گرانول‌ها می‌شود.

ب) فاز دیررس: ۸-۴ ساعت بعد آغاز می‌شود و به مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت (یا بیشتر) طول می‌کشد. **ائوزینوفیل‌ها** دارای نقش بسیار مهمی در فاز دیررس هستند.

نکته: IgE، ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها مهمترین عناصر آسم آلرژیک بشمار می‌روند.

● **آسم غیرآتوپیک:** عوامل آغازگر این نوع آسم عبارتند از: ۱ـ عفونت‌های ویروسی مجاری تنفسی (شایع‌ترین)؛ ۲ـ آلاینده‌های هوای استنشاقی (مثل دی‌اکسید سولفور، ازن و دی‌اکسید نیتروژن). سابقهٔ خانوادگی مثبت **ناشایع** است. سطوح IgE طبیعی بوده و آلرژی‌های همراه وجود ندارند.

● **آسم دارویی:** داروهای مختلفی باعث تحریک آسم می‌شوند. **آسپرین** معروفترین مثال است و علائم افراد حساس عبارتند از: **رینیت عود کننده و**



شکل ۵-۴. برونشکتازی در نمای Gross

پولیپ‌های بینی، کهیر و اسپاسم برونشی. مکانیسم احتمالی این حالت، مهار شدن مسیر سیکلواکسیژناز متابولیسم اسیدآراشیدونیک بدون تأثیر بر مسیر لیپواکسیژناز است. بنابراین تعادل به سمت لکوترین‌های منقبض کنندهٔ برونش جابجا می‌شود.

● آسم شغلی: این نوع آسم معمولاً در اثر تماس مکرر با آنتی‌ژن‌های زیر ایجاد می‌شود: ۱ـ سوخت‌ها (رزین‌های اپوکسی، پلاستیک‌ها)، ۲ـ غبار ارگانیک و شیمیایی (پشم، کتان و پلاتینیوم) و ۳ـ گازها (تولوئن).

● مورفولوژی: از نقطه‌نظر مورفولوژی کاراکتریستیک‌ترین یافته ماکروسکوپی در آسم، انسداد برونش‌ها و برونشیول‌ها توسط توپی‌های مخاطی سفت و چسبناک است. ائوزینوفیل‌های فراوان و کریستال‌های Charcot-leyden که تجمعات کریستالوئیدی پروتئین‌های ائوزینوفیلی هستند نیز مشاهده می‌شوند.

نکته: از نظر هیستولوژیک توپی‌های مخاطی، حاوی حلقه‌هایی از اپیتلیوم ریزش یافته به نام Curschmann's spirals هستند.

نکته: ریه‌ها هوای بیش از حدی در خود دارند و مناطق آتلکتازی به همراه انسداد مجاری هوایی با توپی‌های موکوسی را نشان می‌دهند.

در میکروسکوپی ریه مبتلایان به آسم نکات زیر وجود دارد:

۱ ـ افزایش ضخامت غشای پایهٔ اپی‌تلیوم برونشی

۲ ـ ادم و انفیلتراسیون التهابی در دیواره برونش‌ها همراه با تعداد زیادی ائوزینوفیل و ماست سل

۳ ـ افزایش سایز غدد زیرمخاطی

۴ ـ هیپرتروفی عضله دیوارهٔ برونشی

مثال: کدام یک از تغییرات هیستوپاتولوژیک زیر از خصوصیات بیماری آسم نمی‌باشد؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۰)

الف) هیپرپلازی غدد موکوسی زیرمخاطی

ب) هیپرپلازی سلول‌های گابلت

ج) ادم و ارتشاح سلول‌های ائوزینوفیل در جدار

د) کاهش ضخامت عضله صاف جدار برونش

پاسخ: د

◘ برونشکتازی: برونشکتازی، اتساع دائمی نایژه و برونشیول‌ها به علت تخریب عضله و بافت پشتیبان الاستیک است که از عفونت‌های نکروزدهنده مزمن ناشی می‌شود. برونشکتازی یک بیماری اولیه نیست، بلکه ثانویه به عفونت مداوم یا انسداد می‌باشد. برونشکتازی به یک مجموعه از علائم منجر می‌شود که با سرفه و دفع خلط چرکی حجیم مشخص می‌گردد (شکل ۵-۴).

برونشکتازی به همراه موارد زیر مشاهده می‌شود:

۱ ـ انسداد برونشی ایجاد شده به وسیله عواملی مثل تومور، اجسام خارجی یا گیر افتادن موکوس که در این حالت برونشکتازی موضعی پدید می‌آید. برونشکتازی می‌تواند سبب عارضه‌دار شدن آسم آتوپیک و برونشیت مزمن شود.

۲ ـ حالات مادرزادی / ارثی مثل، فیبروز کیستیک، سندرم کارتاژنر و نقص ایمنی به‌ویژه کمبود ایمونوگلوبولین‌ها که سبب عفونت‌های مکرر باکتریایی می‌گردند.

۳ ـ پنومونی نکروزان (خصوصاً با ارگانیسم‌های بیماریزا همچون استافیلوکوک طلایی یا گونه‌های کلبسیلا).

نکته: سندرم کارتاژنر یک اختلال اتوزومال مغلوب است که به صورت برونشکتازی و عقیمی در مردان تظاهر می‌یابد.

● مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک، معمولاً لوب‌های تحتانی ریه به‌صورت دوطرفه گرفتار می‌شوند. اگر عامل بیماری انسداد با تومور یا جسم خارجی باشد، درگیری به‌صورت موضعی ایجاد می‌شود. از نظر هیستولوژیک، در بیماری حاد، اگزودای التهابی حاد و مزمن شدید در داخل دیوارهٔ برونش‌ها و برونشیول‌ها دیده می‌شود. همچنین، ریزش اپیتلیوم پوشاننده موجب پدید آمدن نواحی زخم‌شدگی می‌گردد.

اگر در موارد معمول از برونش درگیر کشت میکروبی تهیه شود، یک فلور مخلوط شامل ارگانیسم‌های زیر به دست می‌آید: استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها، پنوموکوک‌ها، ارگانیسم‌های روده‌ای، باکتری‌های بی‌هوازی و کم هوازی و (به‌خصوص در کودکان) هموفیلوس آنفلوانزا و پسودوموناس آئروژینوزا.

نکته: در بیماری مزمن، دیواره‌های برونش‌ها و برونشیول‌ها و فضای اطراف برونشیول‌ها دچار فیبروز می‌شوند.

نکته: در برخی بیماران، نکروز دیوارهٔ برونش، ممکن است ایجاد آبسهٔ ریه نماید.

مثال: اتساع برونش‌های بزرگ همراه با تخریب دیواره برونشیول‌ها در کدام یک از موارد زیر دیده می‌شود؟ (پرانترنی ـ اسفند ۷۷)

الف) آمفیزم
ب) برونشکتازی

ج) پنوموکونیوز
د) آسم برونشیال

پاسخ: ب

مثال: مردی به علت سرفه‌های مکرر همراه با خلط چرکی فراوان مراجعه نموده است. وی مدت‌ها به علت نازایی تحت بررسی‌های مختلف قرار گرفته است. محتمل‌ترین عارضهٔ دستگاه تنفسی در این بیمار و علت استعداد وی به این عارضه به ترتیب کدام است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۲)

الف) برونشکتازی ـ سندرم کارتاژنر

ب) برونشیت مزمن ـ کارسینوم برونکوژنیک

ج) آمفیزم مزمن ـ مصرف سیگار

د) آسم برونشیک ـ مصرف سیگار

پاسخ: الف

بیماری‌های اینترستیسیل ریوی منتشر (محدودکننده، انفیلتراتیو)

بیماری‌های اینترستیسیل (بینابینی) ریوی منتشر (محدودکننده)، یک گروه هتروژن از اختلالاتی هستند که عمدتاً با درگیری منتشر و مزمن بافت همبند ریوی (اکثراً محیطی‌ترین و ظریف‌ترین بافت بینابینی در دیواره‌های آلوئولی) مشخص می‌شوند.

اجزای بافت بینابینی ریوی عبارتند از: ۱ـ غشای پایهٔ سلول‌های اپی‌تلیال و اندوتلیال (که در نازک‌ترین قسمت‌ها به هم متصل هستند)، ۲ ـ فیبرهای کلاژن، ۳ـ بافت‌های الاستیک، ۴ ـ فیبروبلاست‌ها، ۵ ـ تعدادی ماست سل و گاهی سلول‌های تک هسته‌ای. نشانهٔ اصلی (Hallmark) اختلالات محدودکننده، کاهش کمپلیانس می‌باشد. به علت سفت بودن ریه‌ها، فشار بیشتری برای بازکردن آنها مورد نیاز بوده و بنابراین تلاش تنفسی افزایش می‌یابد (تنگی نفس).

۱ ـ صدمه به اپی‌تلیوم آلوئولی و عروق بافت بینابینی موجب اختلال نسبت تهویه ـ خونرسانی شده و هیپوکسی ایجاد می‌کند.

۲ ـ موارد مشاهده شده در رادیوگرافی سینه عبارتند از: انفیلتراسیون منتشر ندول‌های کوچک، خطوط نامنظم، یا سایهٔ زمینه شیشه‌ای (Ground glass shadows).

۳ ـ با پیشرفت بیماری، **نارسایی تنفسی همراه با هیپرتانسیون ریوی و قلب ریوی (کورپولموئل)** ایجاد می‌شود.

۴ ـ هرچند مرحلهٔ نهایی بیشتر بیماری‌های ریوی محدودکنندهٔ مزمن (بدون در نظر گرفتن اتیولوژی)، **فیبروز بینابینی ریوی منتشر با یا بدون نمای کندوی عسل (Honeycombing)** می‌باشد، اغلب شواهدی در بیوپسی یافت می‌شوند که طیف تشخیص را باریک می‌کنند (وجود گرانولوم‌ها یا مادهٔ خارجی ایجاد کننده).

● **پاتوژنز:** مراحل زیر در سیر بیماری‌های محدود کننده ریوی رخ می‌دهند:

۱ ـ زودرس‌ترین تظاهر شایع بیشتر بیماری‌های بینابینی، **آلوئولیت** می‌باشد که عبارت است از تجمع سلول‌های التهابی و ایمنی داخل دیواره‌ها و فضاهای آلوئولی. **اگر آسیب خفیف و خودمحدود باشد، بهبودی همراه با برگشت ساختار طبیعی روی می‌دهد.**

۲ ـ تعاملات سلولی شامل لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها موجب **آسیب پارانشیمی، پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها و فیبروز بینابینی پیشرونده** می‌شود.

۳ ـ **فعال شدن ماکروفاژهای ریوی** یک واقعهٔ کلیدی در پاتوژنز فیبروز بینابینی می‌باشد که با ترشح مواد شیمیایی جذب کننده (IL-8 و لکوترین B_4) موجب فراخوانی و فعال سازی نوتروفیل‌ها می‌شود.

۴ ـ ترشح **فاکتورهای فیبروژنیک** توسط ماکروفاژهای آلوئولی (شامل فاکتور رشد فیبروبلاستی، TGF-β و فاکتور رشد مشتق از پلاکت) که موجب جذب و پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها و پاسخ ترمیمی می‌شود.

نکته : **تخریب پنوموسیت‌های نوع I اغلب همراه با پرولیفراسیون پنوموسیت‌های نوع II** می‌باشد.

بیماری‌های فیبروزان

▣ **فیبروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF):** IPF ضایعه‌ای با علت نامعلوم است که از نظر هیستولوژیک با **فیبروز بینابینی منتشر** و در موارد پیشرفته **هیپوکسمی و سیانوز** مشخص می‌شود. **مردان** بیش از زنان مبتلا می‌شوند و تقریباً $\frac{2}{3}$ مبتلایان در زمان مراجعه سن بالای ۶۰ سال دارند.

نکته : الگوی هیستولوژیک فیبروز، **پنومونی بینابینی معمول (UIP)**[1] نامیده می‌شود که برای تشخیص IPF ضروری است.

● **مورفولوژی:** از نظر ظاهری، سطوح پلورال ریه‌ها ظاهر قلوه سنگی (Cobblestones) دارند.

۱ ـ Hallmark هیستولوژیک IPF عبارت است از: **فیبروز بینابینی پراکنده** که **شدت متغیر** داشته و با گذشت زمان تغییر می‌کند. زودرس‌ترین ضایعات، حاوی پرولیفراسیون فیبروبلاستیک فراوان بوده و به شکل **کانون‌های فیبروبلاستیک** ظاهر می‌شوند.

۲ ـ وجود ضایعات زودرس و دیررس همزمان (**هتروژنی همزمان**)[2]، برای این ضایعه کاملاً تیپیک است.

۳ ـ **فیبروز شدید** موجب کلاپس دیواره‌های آلوئولی و ایجاد فضاهای **کیستیک** می‌شود که با پنوموسیت‌های نوع II هیپرپلاستیک یا اپی‌تلیوم برونشیولار از هم جدا شده‌اند (**فیبروز کندوی عسل**)[3].

۴ ـ **التهاب بینابینی** به صورت کانون‌های پراکنده بوده و از انفیلتراسیون‌های حاوی **لنفوسیت (اکثر موارد)** و گاهی **پلاسماسل، ماست سل و ائوزینوفیل‌ها** در سپتوم آلوئولی تشکیل شده است.

۵ ـ **تغییرات افزایش فشار ریوی ثانویه (فیبروز انتیمال و ضخیم شدن مدیای شریان‌های ریوی)** معمولاً وجود دارند.

نکته : IPF شروع بی‌سر و صدایی با سرفهٔ بدون خلط و تنگی نفس پیشرونده دارد. در معاینهٔ فیزیکی، بیشتر مبتلایان به IPF، **رال‌های کاراکتریستیک خشک یا Velcro-Like** در طول دم سمع می‌شوند.

نکته : **بیوپسی از ریه حین عمل جراحی** استاندارد طلایی تشخیص IPF یا رد سایر علل فیبروز ریوی می‌باشد.

نکته : متأسفانه IPF علیرغم درمان، **پیشرفتی سریع** داشته و متوسط **بقاء، ۳ سال یا کمتر** است. **پیوند ریه** تنها درمان قطعی در دسترس می‌باشد.

جدول ۲-۴. گروه‌های اصلی بیماری بینابینی مزمن ریوی

▣ **فیبروزان**
پنومونی بینابینی معمول (فیبروز ریوی ایدیوپاتیک)
پنومونی بینابینی غیراختصاصی
پنومونی سازمان یافته کریپتوژنیک
در ارتباط با بیماری کلاژن واسکولر
پنوموکونیوز
در ارتباط با درمان (داروها، رادیاسیون)
▣ **گرانولوماتوز**
سارکوئیدوز
پنومونی افزایش حساسیتی
▣ **ائوزینوفیلیک**
▣ **مرتبط با سیگار کشیدن**
پنومونی بینابینی دارای پوسته ریزی (Desquamative)
برونشیولیت تنفسی

▣ **پنومونی بینابینی غیر اختصاصی (NSIP):** این بیماران دچار بیماری بینابینی ریوی منتشر با **اتیولوژی ناشناخته** هستند. هرچند تشخیص بیماری با رد سایر علل می‌باشد، تمایز این بیماری از UIP مهم است زیرا فیبروز بینابینی غیراختصاصی نسبت به UIP دارای **پروگنوز بهتری** است. براساس هیستولوژی، این بیماری به دو گروه تقسیم می‌شود که عبارتند از:

۱ ـ **الگوی سلولی فیبروز بینابینی غیراختصاصی:** التهاب بینابینی مزمن خفیف تا متوسط (لنفوسیت‌ها و تعداد کمی پلاسماسل) با توزیع یکنواخت یا پراکنده وجود دارند.

۲ ـ **الگوی فیبروزان:** فیبروز بینابینی پراکنده یا منتشر، **بدون هتروژنیتی همزمان** (اختصاصی UIP) وجود دارد. به صورت تیپیک، کانون‌های فیبروبلاستیک وجود ندارند.

نکته : بیماران مبتلا به **الگوی سلولی** بیماری دارای **پروگنوز بهتری** نسبت به افراد مبتلا به الگوی فیبروزان یا UIP می‌باشند.

▣ **پنومونی سازمان یافته کریپتوژنیک (COP):** این بیماری «**پنومونی سازمان یافته برونشیولیت انسدادی**» نیز نامیده می‌شود. بیماران با **سرفه و تنگی نفس** مراجعه می‌کنند. در رادیوگرافی **فضاهای پراکندهٔ ساب پلورال یا اطراف برونشی از تراکم فضاهای هوایی** مشاهده می‌شود.

از نظر هیستولوژیک، مشخصهٔ این بیماری عبارتست از: وجود **توپی‌های پولیپویید** از بافت همبندی سازمان یافتهٔ شل در مجاری آلوئولی، آلوئول‌ها و اغلب برونشیول‌ها. همهٔ بافت همبند در **یک مرحله** است و **ساختار ریوی زمینه‌ای طبیعی** است.

نکته : بعضی از بیماران خودبخود بهبود می‌یابند ولی بیشتر آنها نیاز به **درمان خوراکی استروییدی به مدت ۶ ماه یا بیشتر** دارند.

▣ **پنوموکونیوزها:** شایع‌ترین پنوموکونیوزهای ناشی از غبار معدنی، در اثر تماس با **غبار زغال سنگ، سیلیس و آزبست** ایجاد می‌شوند. تقریباً همه موارد ناشی از **تماس‌های شغلی** هستند. ذرات با اندازهٔ ۱-۵μm خطرناک‌ترین هستند زیرا در محل دوشاخه شدن راه‌های هوایی دیستال جایگزین می‌شوند. **ماکروفاژهای آلوئولی ریوی**، سلول‌های کلیدی در آغاز و ادامهٔ آسیب و فیبروز ریوی به طریق زیر هستند:

۱ ـ تحریک ماکروفاژها توسط ذرات و ترشح مدیاتورها.

۲ ـ پاسخ التهابی و پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها و رسوب کلاژن.

۳ ـ ورود ذرات به داخل سیستم لنفاوی (از طریق درناژ مستقیم یا داخل ماکروفاژها) و آغاز پاسخ ایمنی به ذرات و / یا پروتئین‌های خودی تغییر یافته.

۴ ـ تقویت و گسترش واکنش موضعی.

1- Usual interstitial pneumonia (UIP)

2- Temporal heterogeneity

3- Honeycomb fibrosis

نکته: کشیدن تنباکو موجب تشدید تأثیرات غبار معدنی استنشاقی می‌شود (بیشتر از همه آزبستوز).

◉ پنوموکونیوز کارگران معادن زغال سنگ: طیف یافته‌های ریوی در کارگران وسیع است و مراحل آن به ترتیب زیر هستند:

۱ـ **آنتراکوز بدون علامت که همراه با تجمع پیگمان بدون واکنش سلولی محسوس می‌باشد.**

۲ـ **پنوموکونیوز کارگران معدن زغال سنگ (CWP) که در آن تجمع ماکروفاژها بدون اختلال عملکردی ریوی یا میزان کمی از اختلال وجود دارد.**

۳ـ **CWP عارضه‌دار یا فیبروز شدید پیشرونده (PMF) که در آن فیبروز گسترده وجود داشته و عملکرد ریوی تحت تأثیر قرار می‌گیرد.**

◉ مورفولوژی: ضایعات ناشی از غبار زغال سنگ در سه مرحله مشاهده می‌شوند که عبارتند از:

۱ـ **آنتراکوز ریوی** کم خطرترین این ضایعات در کارگران بوده و در افراد شهرنشین و سیگاری‌ها نیز دیده می‌شود. پیگمان‌های کربن استنشاق شده توسط ماکروفاژهای آلوئولی یا بینابینی به دام انداخته شده و در بافت همبند، در امتداد لنفاتیک‌ها تجمع می‌یابند **(لنفاتیک‌های پلورال یا غدد لنفی).**

۲ـ **CWP ساده که با ماکول‌ها و ندول‌های (کمی بزرگتر) زغال سنگ** مشخص می‌شود. ماکول‌ها حاوی ماکروفاژهای انباشته از غبار بوده و ندول‌ها دارای شبکهٔ ظریفی از فیبرهای کلاژن هستند.

نکته: **لوب‌های فوقانی و مناطق فوقانی لوب‌های تحتانی بیشتر درگیر می‌شوند.**

نکته: در سیر بیماری، ممکن است آمفیزم مرکز آسینی روی دهد.

۳ـ **CWP عارضه‌دار (PMF)** در زمینهٔ CWP ساده و در اثر اتصال ندول‌های زغال سنگ روی می‌دهد. برای ایجاد آن به چند سال زمان نیاز است. این ضایعه با **اسکارهای شدیداً سیاه شده، معمولاً متعدد و بزرگتر از 2cm (گاهی تا 10cm)** مشخص می‌شود. از نظر میکروسکوپیک، ضایعات حاوی کلاژن متراکم و **پیگمان** هستند.

◉ **سیر بالینی:** CWP معمولاً خوش‌خیم بوده و عملکرد ریه را به میزان **خفیف** کاهش می‌دهد. در افرادی که دچار PMF شده‌اند، **اختلال کارکرد ریوی افزایش یابنده، هیپرتانسیون ریوی و قلب ریوی (Corpulmonale)** مشاهده می‌شود. **PMF تمایل به پیشرفت دارد** (حتی بدون ادامهٔ تماس).

نکته: در کارگران معادن زغال، **میزان بروز کارسینوم برونکوژنیک مرتبط با سیگار کشیدن افزایش نمی‌یابد.** این حالت وجه افتراق از ضایعات ناشی از تماس با سیلیس و آزبست می‌باشد.

▣ **سیلیکوز:** سیلیکوز شایع‌ترین بیماری شغلی مزمن در جهان می‌باشد و در اثر استنشاق کریستال سیلیس ایجاد می‌شود.

◉ **پاتوژنز:** پس از استنشاق ذرات، مراحل زیر روی می‌دهند: ۱ـ تعامل ذرات با سلول‌های اپی‌تلیال و ماکروفاژها، ۲ـ ترشح مدیاتورها از ماکروفاژهای ریوی فعال شده (شامل IL-1، TNF، فیبرونکتین، مدیاتورهای لیپیدی، رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سیتوکین‌های فیبروژنیک).

نکته: **نقش TNF در روند سیلیکوز بسیار با اهمیت است.**

◉ **مورفولوژی:** ندول‌های سیلیکوزی در مراحل اولیه به صورت **کوچک، پراکنده، رنگ پریده تا سیاه و به سختی قابل لمس در مناطق فوقانی ریه** مشاهده می‌شوند. از نظر میکروسکوپی، در ندول‌های سیلیکوزی، **فیبرهای کلاژن هیالینیزهٔ هم مرکز** مشاهده می‌شوند که یک مرکز بی‌شکل را احاطه کرده‌اند. **ظاهر مارپیچی (Whorled)** فیبرهای کلاژن برای سیلیکوز کاملاً اختصاصی است. در بررسی ندول‌ها با میکروسکوپ پلاریزه، **ذرات سیلیس با انکسار مضاعف ضعیف[1]، عمدتاً در مرکز ندول‌ها** مشاهده می‌شوند.

نکته: با پیشرفت بیماری ندول‌ها به هم متصل شده و **اسکارهای سفت کلاژنی** ایجاد می‌کنند و PMF ایجاد می‌شود.

نکته: امکان تحت فشار قرار گرفتن و اتساع بیش از حد پارانشیم ریه و ایجاد **نمای زنبور عسل** وجود دارد. ممکن است ضایعات فیبروتیک در غدد لنفی ناف ریه و پلور رخ دهند.

نکته: گاهی صفحات نازکی از کلسیفیکاسیون در غدد لنفی ایجاد می‌شوند که کلسیفیکاسیون پوسته تخم‌مرغی (Eggshell) نامیده می‌شوند. (کلسیم یک منطقهٔ فاقد کلسیفیکاسیون را احاطه کرده است).

◉ **سیر بالینی:** سیلیکوز معمولاً در رادیوگرافی‌های قفسهٔ سینه روتین در کارگران بی‌علامت کشف می‌شود. به صورت تیپیک در رادیوگرافی **ندولاریتهٔ ظریف در مناطق فوقانی ریه‌ها** مشاهده می‌شود ولی **عملکرد ریوی طبیعی است** یا به میزان متوسط تحت تأثیر قرار گرفته است. تنگی‌نفس در مراحل دیررس بیماری و در صورت وجود PMF روی می‌دهد.

نکته: تعداد زیادی از افراد مبتلا به PMF **دچار هیپرتانسیون ریوی و قلب ریوی می‌شوند.**

نکته: احتمال ابتلا به سل در مبتلایان به سیلیکوز افزایش می‌یابد.

نکته: **ندول‌های سیلیسی ـ سلی غالباً در مرکز خود دارای حالت پنیری هستند.**

مثال: **مرد ۶۵ ساله‌ای با تنگی نفس خفیف از چند سال پیش که اخیراً تشدید شده است به درمانگاه ریه مراجعه می‌کند. رادیوگرافی ریه ندولاریته را در مناطق فوقانی ریه نشان می‌دهد. در بیوپسی از این ضایعات الیاف کلاژنی هیالینیزه هم‌مرکز با نمای مارپیچی پیرامون یک مرکز بی‌شکل دیده می‌شود. بررسی توسط نور پولاریزه ذراتی را با انکسار مضاعف در مرکز ندول‌ها نشان می‌دهد. تشخیص بیماری چیست؟** (پرانترنی ـ شهریور ۹۰)

الف) سیلیکوزیس ب) آزبستوزیس

ج) آنتراکوزیس د) هموسیدروزیس

پاسخ: الف

▣ **آزبستوز و بیماری‌های مرتبط با آزبست:** پیامدهای تماس شغلی با آزبست عبارتند از: ۱ـ فیبروز پارانشیمی بینابینی (آزبستوز)؛ ۲ـ پلاک‌های فیبروزهٔ موضعی یا ندرتاً فیبروز منتشر پلور؛ ۳ـ افیوژن‌های پلورال؛ ۴ـ کارسینوم برونکوژنیک؛ ۵ـ مزوتلیوماهای پریتونئال و پلورال بدخیم؛ ۶ـ کارسینوم حنجره.

دو نوع متمایز آزبست وجود دارند که عبارتند از:

۱ـ **سرپنتین (Serpentine) که فیبرهای آن مجعد و قابل انعطاف هستند.**

۲ـ **آمفیبول (Amphibole) که فیبرهای آن مستقیم، سفت و شکننده هستند.**

هر دو نوع آزبست، فیبروژنیک بوده و افزایش تماس با هر دوی آنها همراه با افزایش بروز بیماری‌های مرتبط با آزبست می‌باشد.

◉ **مورفولوژی:** آزبستوز با فیبروز ریوی بینابینی منتشر، مشخص می‌شود. تنها وجه افتراق آزبستوز از دیگر بیماری‌های فیبروزان بینابینی وجود اجسام آزبستوز می‌باشد. خصوصیات مورفولوژیک آزبستوز عبارتند از:

۱ـ **اجسام آزبستوز:** به صورت قهوه‌ای طلایی، دوکی شکل یا میله‌های توخالی (Beaded) با مرکز شفاف هستند. آنها از فیبرهای آزبست تشکیل شده‌اند که با مادهٔ پروتئینی حاوی آهن پوشیده شده‌اند.

نکته: اجسام آزبستوز گاهی در ریهٔ افراد طبیعی نیز مشاهده می‌شوند، **ولی با غلظت کمتر و بدون همراهی با فیبروز بینابینی.**

نکته: برخلاف CWP و سیلیکوز، **آزبستوز در لوب‌های تحتانی و فضای ساب پلورال آغاز شده** یا پیشرفت فیبروز لوب‌های میانی و فوقانی هم درگیر می‌شوند.

نکته: انقباض بافت فیبروز باعث برهم خوردن ساختار اولیه و ایجاد فضاهای هوایی بزرگ در میان دیواره‌هایی از بافت ضخیم فیبروز می‌شود **(نمای لانهٔ زنبوری).**

۲ـ **پلاک‌های پلورال:** شایع‌ترین تظاهرات تماس با آزبست هستند. این پلاک‌ها حدود مشخص داشته و از کلاژن متراکم تشکیل شده‌اند و غالباً حاوی کلسیم هستند. مکان‌های شایع این پلاک‌ها عبارتند از: **سطوح قدامی و خلفی ـ جانبی پلور پاریتال و گنبدهای دیافراگم.**

نکته: **پلاک‌های پلورال حاوی اجسام آزبستوز نیستند** و ندرتاً در افراد بدون سابقهٔ تماس با آزبست مشاهده می‌شوند.

نکته: به صورت ناشایع، تماس با آزبست موجب افیوژن پلورال می‌شود که معمولاً سروزی است ولی می‌تواند خونی هم باشد.

نکته: ندرتاً **فیبروز منتشر پلور احشایی** رخ می‌دهد و در موارد پیشرفته، ریه را به دیوارهٔ حفرهٔ توراکس متصل می‌کند.

◉ **سیر بالینی: تنگی نفس پیشرونده ۲۰-۱۰ سال** پس از تماس ایجاد می‌شود و همراه با **سرفه و تولید خلط** می‌باشد. بیماری می‌تواند بدون پیشرفت

1- Birefringent

مانده یا به سمت، قلب ریوی و مرگ پیشرفت کند. در کارگران معادن آزبست، خطر ایجاد کارسینوم برونکوژنیک پنج برابر شده و خطر ایجاد مزوتلیوم (که بسیار نادر است) حدود ۱۰۰۰ برابر می‌شود. **مزوتلیوم پلورال و پریتونئال، هر دو با تماس با آزبست ارتباط دارند.**

نکته : **کشیدن سیگار همزمان باعث افزایش شدید خطر کارسینوم برونکوژنیک** می‌شود ولی بر وقوع مزوتلیوم تأثیر ندارد.

نکته : کانسر ریه یا پلورال مرتبط با آزبست دارای **پروگنوز بسیار بدی** می‌باشد.

مثال: در کدام یک از پنوموکونیوزها، فیبروز منتشر با شروع از قاعده‌های ریه مشابه فیبروز ایدیوپاتیک ریه مشاهده می‌شود؟(دستیاری ـ بهمن ۸۸ ـ باطل شد)

الف) سیلیکوز   ب) آنتراکوز

ج) پنوموکونیوز در کارگران زغال‌سنگ   د) آسبستوز

پاسخ: د

▣ **بیماری‌های ریوی ناشی از دارو و رادیاسیون:** داروها می‌توانند تغییرات حاد و مزمن متنوعی در ساختمان و عملکرد تنفسی ایجاد کنند.

۱ ـ **بلئومایسین** یک داروی ضد سرطان می‌باشد که موجب **پنومونیت و فیبروز بینابینی** می‌شود. این تأثیر به علت سمیت مستقیم دارو و تحریک ورود سلول‌های التهابی به داخل آلوئول‌ها می‌باشد.

۲ ـ **آمیودارون** یک داروی ضد آریتمی است که همراه با **پنومونیت و فیبروز** می‌باشد.

۳ ـ **پنومونیت ناشی از رادیاسیون** یک عارضهٔ شناخته شدهٔ **رادیاسیون تومورهای ریوی و دیگر تومورهای توراسیک** می‌باشد. پنومونیت ناشی از رادیاسیون حاد، **۱ تا ۶ ماه بعد از درمان در ۲۰٪** افراد روی می‌دهد و علائم آن عبارتند از: تب، تنگی نفس (نامتناسب با حجم ریه‌ای که در معرض پرتو بوده است)، افیوژن پلورال و انفیلتراسیون ریوی در منطقهٔ رادیاسیون.

بیماری گرانولوماتوز

▣ **سارکوئیدوز:** بیماری **مولتی‌سیستمیک با منشأ نامعلوم** است که با **گرانولوم‌های غیرپنیری (Noncaseating)** مشخص می‌گردد. تشخیص هیستولوژیک سارکوئیدوز با رد سایر علل حاصل می‌شود. در اکثر موارد، **لنفادنوپاتی دوطرفه ناف ریه یا درگیری ریه (یا هر دو)** که در Chest X-Ray قابل مشاهده است، تظاهر اصلی بیماری هنگام مراجعه می‌باشد. درگیری **چشم و پوست** هر یک در ۲۵٪ موارد ایجاد می‌گردد و گاهی اوقات وجه مشخصه بیماری در هنگام مراجعه است.

◎ **عوامل ایمنولوژیک:** چندین اختلال ایمنولوژیک در سارکوئیدوز وجود دارد که عبارتند از:

۱ ـ **تجمع داخل آلوئولی و بینابینی $CD4^+$ TH1**.

۲ ـ **افزایش اولیگوکلونال زیرگروه‌های T-cell**.

۳ ـ **افزایش سطوح سیتوکین‌های TH1 مشتق از T-cell مانند IL-2 و اینترفرون γ (INF-γ)** که به ترتیب **سبب گسترش T-cell و فعال‌سازی ماکروفاژها** می‌گردند.

۴ ـ **افزایش سطوح چندین سیتوکین موضعی (TNF ،IL-8)، پروتئین التهابی ماکروفاژ 1α ([MIP-1α]) که فراخوانی T-cellها و منوسیت را تسهیل** نموده و سبب ایجاد گرانولوم می‌شوند.

نکته : اختلالات ایمونولوژیک سیستمیک نیز در مبتلایان به سارکوئیدوز وجود دارد که عبارتند از:

۱ ـ **آنرژی** جلدی به آنتی‌ژن‌های پوستی شایع مانند کاندیدا یا PPD

۲ ـ **هیپرگاماگلبولینمی پلی‌کلونال** (به علت تنظیم نبودن T-cell Helper).

◎ **عوامل ژنتیک:** شواهدی از تأثیرات ژنتیکی در سارکوئیدوز وجود دارد که عبارتند از: **۱ـ ابتلا خانوادگی و نژادی ۲ـ همراهی با ژنوتیپ‌های خاصی از HLA (کلاس I از $HLA\text{-}A_1$ و $HLA\text{-}B_8$)**.

◎ **مورفولوژی:** **گرانولوم اپی‌تلیوئید غیرپنیری**، جزء لاینفک هیستوپاتولوژیک سارکوئیدوز است. گرانولوم‌ها در این بیماری، شامل تجمعات مجزا و فشرده‌ای از سلول‌های اپی‌تلیوئید هستند. سلول‌های اپی‌تلیوئید دارای سیتوپلاسم ائوزینوفیلی فراوان و هسته‌های وزیکولار می‌باشند. از نظر میکروسکوپی، گرانولوم‌ها دارای دو نمای اصلی می‌باشند که عبارتند از: **۱ـ اجسام شومن ۲ـ اجسام ستاره‌ای (Asteroid bodies)**.

نکته : در سارکوئیدوز به ندرت **نکروز مرکزی** وجود دارد.

نکته : **نکروز پنیری که کاراکتریستیک برای سل می‌باشد در سارکوئیدوز دیده نمی‌شود.**

۱ ـ **غدد لنفاوی پاراتراکئال و اینتراتوراسیک نافی در ۹۰-۷۵٪ بیماران** بزرگ می‌شوند.

۲ ـ **ریه‌ها** در ۹۰٪ مبتلایان به سارکوئیدوز، درگیر می‌شوند. گرانولوم‌ها، **بافت بینابینی** را نسبت به فضاهای هوایی به طور مشخص‌تری درگیر می‌کنند و تا حدی تمایل دارند تا در بافت همبند اطراف برونشیول‌ها، ونول‌های ریوی و در پرده جنب لوکالیزه شوند **(توزیع لنفانژیتی)**.

نکته : در ۱۵-۵٪ مبتلایان به سارکوئیدوز، گرانولوم‌های ریوی نهایتاً توسط فیبروز بینابینی منتشر جایگزین شده و منجر به تشکیل **ریه کندوی عسلی** می‌شوند.

۳ ـ **پوست** در ۲۵٪ مبتلایان به سارکوئیدوز درگیر می‌شود. **اریتم ندوزوم** علامت Hallmark سارکوئیدوز است که وجه مشخصه آن، **ندول‌های برجسته، قرمز و دردناک بر روی سطوح قدامی پاها** می‌باشد. ضایعه کاراکتریستیک پوستی دیگر در سارکوئیدوز **لوپوس پرنیو** می‌باشد که علایم آن شامل **پلاک‌های سفت (Indurate) به رنگ متمایل به بنفش در بینی، گونه‌ها و لب‌ها** می‌باشد.

۴ ـ درگیری چشمی معمولاً به صورت **آیریت یا ایریدوسیکلیت یک‌طرفه یا دوطرفه** می‌باشد. التهاب غدد اشکی باعث **کاهش ترشح اشک** می‌شود **(سندرم سیکا)**.

۵ ـ **درگیری غدد بزاقی (پاروتیت)** یک طرفه یا دوطرفه همراه با بزرگی دردناک غدد پاروتید در کمتر از ۱۰٪ مبتلایان به سارکوئیدوز ایجاد می‌شود؛ برخی از آنها به سمت ایجاد **خشکی دهان (گزروستومی)** پیش می‌روند.

۶ ـ **طحال** در تقریباً $\frac{3}{4}$ موارد حاوی گرانولوم می‌باشد؛ اما ممکن است در ظاهر سالم به نظر برسد.

۷ ـ **درگیری مغز استخوان در ۴۰٪** مبتلایان وجود دارد.

نکته : ممکن است در سارکوئیدوز، **هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری در اثر افزایش جذب کلسیم به علت تولید ویتامین D فعال** توسط فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای درون گرانولوم‌ها ایجاد شود.

نکته : درگیری غدد بزاقی (غده پاروتید) و چشم (عنبیه) [Uveoparotid involvment] را **سندرم میکولیکز** می‌گویند.

نکته : جهت تشخیص سارکوئیدوز انجام بیوپسی ریه یا گره لنفاوی و مشاهده گرانولوم‌های غیرکازئیفیه لازم می‌باشد.

مثال: کدام یک از جملات زیر در مورد بیماری سارکوئیدوز صحیح است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۲)

الف) در اکثر بیماران قطر واکنش تست مانتو (PPD) بیش از ۱۰ میلی‌متر می‌باشد.

ب) در ضایعات ایجاد شده، اکثراً گرانولوم‌های کازئیفیه واضح وجود دارد.

ج) تعداد سلول‌های لنفوسیت T در گردش خون محیطی اغلب کاهش می‌یابد.

د) گرفتاری چشم و پوست در بیش از ۹۰٪ موارد دیده می‌شود.

پاسخ: ج

مثال: در CXR مربوط به خانمی ۴۰ ساله با سرفه‌های خشک، بزرگ شدن دو طرفه غدد لنفاوی ناف ریه مشهود است. در بررسی مایع شستشوی برونش (BAL) افزایش قابل توجه لنفوسیت‌های +CD4 وجود دارد. در بررسی پاتولوژیک بیوپسی ریه گرانولوم‌های متعدد دیده می‌شود. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۴)

الف) سارکوئیدوز   ب) لنفوم

ج) گرانولوماتوز وگنر   د) توبرکولوز

پاسخ: الف

▣ **پنومونیت افزایش حساسیتی:** یک بیماری التهابی با واسطهٔ ایمونولوژی است که ابتدا **آلوئول‌ها** را درگیر می‌نماید و **آلوئولیت آلرژیک** نیز نامیده می‌شود. آسیب اغلب در سطح آلوئول‌ها رخ می‌دهد. در واقع یک پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های خارجی است که هر دو نوع واکنش **افزایش حساسیت نوع III (کمپلکس ایمنی) و نوع IV (تأخیری)** را شامل می‌شود.

هیستوپاتولوژی انواع حاد و مزمن پنومونیت افزایش حساسیتی به صورت انفیلتراسیون سلول‌های تک‌هسته‌ای (منونوکلئر) به شکل کانون‌های پراکنده در بافت بینابینی ریه و افزایش کاراکتریستیک تراکم، اطراف برونشیول‌ها می‌باشد. لنفوسیت‌ها سلول غالب می‌باشند. گرانولوم‌های غیرکازئیفیه بینابینی که بازتابی از واکنش افزایش حساسیت نوع IV می‌باشند در $\frac{2}{3}$ موارد دیده می‌شوند. در موارد مزمن پیشرفته، ممکن است فیبروز بینابینی منتشر ایجاد شود.

نکته: نوع حاد بیماری همراه با تب، سرفه، تنگی نفس و شکایات غیراختصاصی ۴ تا ۸ ساعت بعد از تماس با آنتی‌ژن بوده و فرم مزمن به صورت شروع تدریجی سرفه، تنگی نفس، بی‌حالی و کاهش وزن می‌باشد.

ائوزینوفیلی ریوی

تعدادی از بیماری‌های ریوی هستند که با انفیلتراسیون و فعال‌سازی ائوزینوفیل‌ها و سطوح افزایش یافته IL-5 و در آلوئول‌ها مشخص می‌شوند. این بیماری‌ها عموماً ایمونولوژیک هستند. ائوزینوفیلی ریوی به گروه‌های زیر تقسیم می‌شود:

۱ ـ پنومونی ائوزینوفیلی حاد همراه با نارسایی تنفسی که با شروع ناگهانی تب، تنگی نفس، هیپوکسی و انفیلتراسیون ریوی منتشر در رادیوگرافی سینه مشخص می‌شود.

۲ ـ ائوزینوفیلی ریوی ساده (سندرم لوفلر) با ضایعات ریوی موقت، ائوزینوفیلی در خون و سیر بالینی خوش‌خیم مشخص می‌شود. ضخیم شدگی سپتوم آلوئولی در اثر انفیلتراسیون حاوی ائوزینوفیل‌ها و گاهی سلول‌های ژانت مشاهده می‌گردد.

۳ ـ ائوزینوفیلی گرمسیری (تروپیکال) در اثر عفونت با میکروفیلاریا (یک انگل) مشخص می‌شود.

۴ ـ ائوزینوفیلی ثانویه که همراه با آسم، واکنش‌های دارویی و انواع خاصی از واسکولیت مشخص می‌شود.

۵ ـ پنومونی ائوزینوفیلی ایدیوپاتیک مزمن دارای مشخصات زیر است: الف) تجمعات لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها درون سپتوم و فضاهای آلوئولی (به صورت تیپیک در قسمت محیطی ریه‌ها)؛ ب) تب بالا، عرق شبانه و تنگی نفس. این تشخیص با رد دیگر علل ائوزینوفیلی ریوی مطرح می‌شود.

بیماری‌های بینابینی مرتبط با سیگار

دو بیماری ریوی بینابینی مرتبط با سیگار به قرار زیر است:

۱ ـ پنومونی بینابینی پوسته دهنده (Desquamative) (DIP): مهمترین نمای هیستولوژیک این بیماری عبارت است از تجمع تعداد زیادی از ماکروفاژها با سیتوپلاسم فراوان حاوی پیگمان قهوه‌ای خاکی[1] در فضاهای هوایی (ماکروفاژهای سیگاری‌ها)[2]. سپتوم‌های آلوئولی، دچار ضخیم‌شدگی در اثر انفیلتراسیون التهابی پراکنده (معمولاً لنفوسیت‌ها) و فیبروز بینابینی هستند.

۲ ـ برونشیولیت تنفسی یک ضایعهٔ هیستولوژیک شایع در سیگاری‌ها می‌باشد که مشخصهٔ آن ماکروفاژهای پیگمانتهٔ داخل مجرایی (مشابه DIP) می‌باشد ولی توزیع آن مرکز برونشیولی[3] است.

بیماری‌های عروقی ریه

▣ ترومبوآمبولی خونریزی و انفارکتوس ریه: لخته‌های خونی مسدود کنندهٔ شریان‌های ریوی بزرگ تقریباً همیشه منشأ آمبولیک دارند. بیشتر از ۹۵٪ تمامی آمبولی‌های ریه از لخته‌های داخل وریدهای عمقی بزرگ در قسمت‌های پایینی ساق‌های پا منشأ گرفته‌اند و غالباً از ورید پوپلیته و وریدهای بزرگتر بالای آن نشأت می‌گیرند.

نکته: اکثریت موارد آمبولی ریوی (۸۰ ـ ۶۰٪) از نظر بالینی خاموش به حساب می‌آیند.

نکته: ترومبو آمبولی‌ها معمولاً از وریدهای سطحی و کوچک ساق پا، منشأ نمی‌گیرند.

◉ مورفولوژی: عواقب مورفولوژیک آمبولی ریه به اندازه تودهٔ آمبولی و وضعیت عمومی گردش خون بستگی دارد. آمبولی‌های بزرگ ممکن است با گیرکردن در محل دوشاخه شدن شریان سبب ایجاد آمبولی زینی شوند. آمبولی‌های کوچک‌تر در شرایین ریوی متوسط یا کوچک گیر کرده و ممکن است موجب ایجاد فضاهای آلوئولی پر از خون و خونریزی ریوی گردند. آمبولی زینی، آنچنان سریع موجب مرگ می‌شود که دیگر فرصتی برای ایجاد تغییرات مورفولوژیک باقی نمی‌ماند. انفارکتوس ریه غالباً هنگامی رخ می‌دهد که وضعیت قلبی ـ عروقی، دچار ضعف گردد مثلاً در نارسایی احتقانی قلب. ۷۵٪ از انفارکت‌ها، در لوب‌های تحتانی رخ می‌دهند و در بیشتر از ۵۰٪ از موارد متعدد می‌باشند.

نکته: هر قدر انسداد آمبولیک محیطی‌تر باشد، احتمال انفارکتوس بیشتر است.

نکته: انفارکتوس ریوی به‌طور مشخص گوه‌ای شکل بوده و رأس آن به سمت ناف ریه و قاعدهٔ آن در سطح پلورال قرار دارد، معمولاً هموراژیک و به صورت نواحی برجسته و ترکیبی از رنگ‌های قرمز و آبی می‌باشد.

پلور مجاور انفارکتوس معمولاً با یک اگزودای فیبرینی پوشیده می‌شود. RBCها در عرض ۴۸ ساعت بعد از انفارکتوس شروع به لیز شدن می‌کنند و تشکیل هموسیدرین، موجب تغییر رنگ قرمز و قهوه‌ای محل انفارکت می‌گردد. با گذشت زمان تدریجاً بافت فیبرو جایگزین شده و در محل انفارکت، اسکار بر جای می‌ماند.

نکته: نشانهٔ هیستولوژیک اصلی انفارکت‌های تازه، نکروز انعقادی پارانشیم ریه در مناطق خونریزی می‌باشد.

▣ هیپرتانسیون ریوی: عوامل ایجاد کنندهٔ هیپرتانسیون ریوی ثانویه عبارتند از:

۱ ـ بیماری ریوی بینابینی یا انسدادی مزمن که همراه با تخریب پارانشیم ریه و کاهش مویرگ‌های آلوئولی می‌باشد.

۲ ـ آمبولی ریوی عودکننده که موجب کاهش سطح مقطع عملکردی بستر عروقی ریوی شده و موجب افزایش مقاومت عروقی می‌شود.

۳ ـ وجود بیماری قلبی زمینه‌ای (مثلاً تنگی میترال) که فشار دهلیز چپ راافزایش داده و موجب فشار بالاتر ورید ریوی و هیپرتانسیون شریانی ریوی می‌شود.

نکته: شانت‌های چپ به راست مادرزادی علت دیگر هیپرتانسیون ریوی ثانویه هستند.

۴ ـ در موارد نادری ممکن است هیپرتانسیون ریوی، بدون هیچ علت مشخصی به صورت اولیه یا ایدیوپاتیک رخ دهد.

نکته: $TGF\text{-}\beta$ یک مدیاتور کلیدی در اختلال عملکرد اندوتلیال و عضلهٔ صاف می‌باشد و در پاتوژنز هیپرتانسیون ریوی اولیه نقش دارد.

نکته: ژن انتقال دهندهٔ سروتونین (5-HTT)، احتمالاً در ایجاد هیپرتانسیون ریوی اسپورادیک نقش دارد.

◉ مورفولوژی: تغییرات مورفولوژیک در هیپرتانسیون ریوی شامل موارد زیر هستند:

۱ ـ ایجاد آتروم‌های شبیه آترواسکلروز سیستمیک در شرایین الاستیک اصلی.

۲ ـ تکثیر سلول‌های عضلانی انتیمایی و سلول‌های عضلهٔ صاف در شرایین متوسط که سبب ضخیم شدن انتیما و مدیا و کاهش قطر مجرای داخلی می‌شوند.

۳ ـ ضخیم‌شدگی و هیپرتروفی مدیایی و دوشاخه شدن مجدد غشاهای الاستیک داخلی و خارجی در شرایین کوچک و شریانچه‌ها.

۴ ـ در هیپرتانسیون ریوی اولیهٔ شدید و طولانی‌مدت، ضایعات شبکه‌ای شکل[4] در شریان ریوی ایجاد می‌شود.

1- Dusty
2- Smoker's macrophages
3- Bronchiolocentric
4- Plexogenic pulmonary arteriopathy

سندرم‌های خونریزی دهنده منتشر آلوئولی

سندرم‌های خونریزی‌دهنده منتشر آلوئولی گروهی از اختلالات اولیه با واسطه ایمنی هستند که به شکل تریاد هموپتیزی، آنمی و انفیلتراسیون منتشر ریوی تظاهر می‌یابند. سر دسته بیماری‌های این گروه سندرم گودپاسچر است.

▫ سندرم گودپاسچر: شامل یک گلومرولونفریت پرولیفراتیو و معمولاً سریعاً پیشرونده و پنومونیت بینابینی خونریزی‌دهنده می‌باشد. هردو ضایعه کلیوی و ریوی به‌علت وجود آنتی‌بادی‌هایی علیه منطقهٔ غیرکلاژنی زنجیرهٔ α_3 کلاژن IV ایجاد می‌شوند. الگوی خطی کاراکتریستیک رسوب ایمنوگلبولین (معمولاً IgG و گاهی IgA یا IgM) که جزء لاینفک تشخیصی در نمونه‌های بیوپسی از کلیه است، در طول سپتوم آلوئولی نیز دیده می‌شود.

نکته: در بررسی میکروسکوپی ریه‌ها، نکروز کانونی دیواره‌های آلوئولی و خونریزی داخل آلوئولی، ضخامت فیبروی تیغه‌ها و هیپرتروفی سلول‌های مفروش کنندهٔ تیغه‌ای مشاهده می‌گردد.

▫ هموسیدروز ریوی ایدیوپاتیک: اتیولوژی این بیماری نامشخص است. تظاهرات ریوی و هیستولوژی آن همانند سندرم گودپاسچر بوده ولی بیماری کلیوی مشاهده نمی‌شود.

▫ آنژئیت و گرانولوماتوز ریوی (گرانولوماتوز وگنر): ۸۰٪ مبتلایان به گرانولوماتوز وگنر (WG) در سیر بیماری خود دچار اختلالات ریوی می‌شوند. ضایعات ریوی در گرانولوماتوز وگنر، ترکیبی از واسکولیت نکروزان (آنژئیت) و التهاب گرانولوماتوز نکروزان پارانشیمی می‌باشد. در اکثر مواقع در التهاب حاد و مزمن، نکروز فیبرینوئید نیز دیده می‌شود.

عفونت‌های ریوی

پنومونی مسئول $\frac{1}{6}$ مرگ و میر در ایالات متحده می‌باشد. «شکاف در سد دفاعی» به وجود می‌آید که فرد را مستعد عفونت می‌سازد. نقص در ایمنی ذاتی (نقایص کمپلمان و نوتروفیل) و نقص ایمنی هومورال به طور معمول سبب افزایش بروز عفونت با باکتری‌های پیوژن می‌شوند. در ضمن، نقایص ایمنی با واسطه سلولی سبب افزایش بروز عفونت با میکروب‌های داخل سلولی (مثل مایکوباکتریوم‌ها و هرپس ویروس‌ها) و نیز میکروارگانیسم‌های دارای ویرولانس بسیار کم مانند پنوموسیستیس جیرووسی (Jiroveci) می‌گردند.

سیگار کلیرانس موکوسی - مژکی و فعالیت ماکروفاژی ریه را تضعیف می‌کند و فرد را مستعد عفونت می‌سازد. الکل با مختل‌کردن سرفه و رفلکس‌های اپی‌گلوتی خطر آسپیراسیون را افزایش داده و همچنین حرکت و کموتاکسی نوتروفیل‌ها را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد.

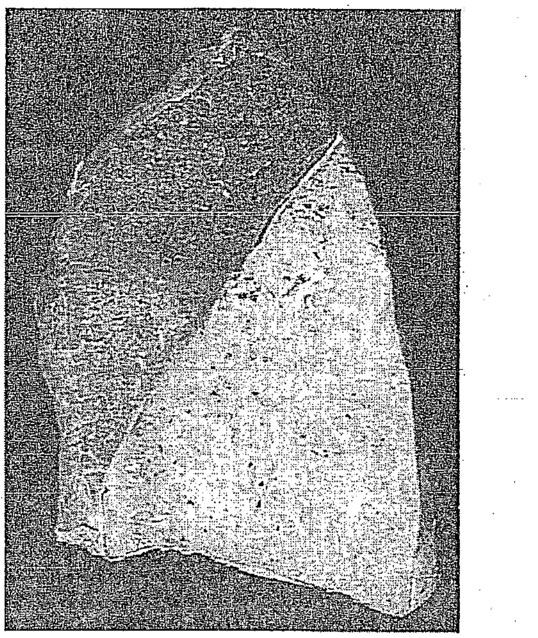
نمای هیستولوژیک پنومونی ممکن است از یک اگزودای آلوئولی فیبرینی - چرکی که در پنومونی باکتریایی حاد رخ می‌دهد تا گرانولوم و کاویتاسیون که در پنومونی مزمن دیده می‌شود، متغیر باشد. پنومونی باکتریایی حاد از نظر آناتومیک و رادیوگرافیک به دو صورت زیر است:

۱ - پنومونی لوبی: در رادیوگرافی به صورت یک تراکم لوبی یا سگمانی می‌باشد. استرپتوکوک پنومونیه مسئول بیش از ۹۰٪ پنومونی‌های لوبی است.

۲ - برونکوپنومونی: در برونکوپنومونی غالباً بیشتر از یک لوب گرفتار می‌شود.

پنومونی حاد اکتسابی از جامعه

پنومونی‌های حاد اکتسابی از جامعه دارای منشأ باکتریایی هستند و اکثراً به دنبال یک عفونت ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی ایجاد می‌گردند. شروع بیماری معمولاً ناگهانی با تب بالا، لرز تکان‌دهنده، درد پلورتیک سینه و سرفه خلط‌دار چرکی - موکوسی می‌باشد. برخی مبتلایان هموپتیزی نیز دارند.



شکل ۶-۴. کبدی شدن خاکستری (Gray hepatization) در پنومونی

نکته: پنومونی پنوموکوکی، شایع‌ترین علت پنومونی حاد اکتسابی از جامعه است.

نکته: به علت اینکه عفونت‌های پنوموکوکی ریه اکثراً از آسپیراسیون فلور حلقی ناشی می‌شوند، در لوب‌های تحتانی یا میانی راست شایع‌تر هستند.

نکته: پنومونی پنوموکوکی، شروع ناگهانی دارد و با تب بالا، لرز تکان دهنده، درد پلورتیک سینه و سرفه خلط‌دار چرکی به رنگ آهن زنگ زده، مشخص می‌شود.

▫ مورفولوژی: پنومونی پنوموکوکی هر کدام از الگوهای لوبی یا برونکوپنومونی را ممکن است ایجاد نماید. پنومونی پنوموکوکی شامل ۴ مرحله به شرح زیر می‌باشد:

۱ - احتقان: در این مرحله لوب یا لوب‌های درگیر سنگین، قرمز و باد کرده (Boggy) هستند و از نظر هیستولوژیک، احتقان عروقی همراه با مایع پروتئینی و نوتروفیل پراکنده و تعداد فراوانی باکتری در آلوئول‌ها دیده می‌شود (شکل ۶-۴).

۲ - کبدی شدن قرمز (Red hepatization): در این مرحله لوب درگیر از نظر قوام شبیه کبد بوده و فضاهای آلوئولی پر از نوتروفیل، RBC و فیبرین هستند.

۳ - کبدی شدن خاکستری (Gray hepatization): در این مرحله ریه خشک، سفت و خاکستری شده زیرا RCBها لیز شده‌اند و اگزودای فیبرینی در آلوئول وجود دارد.

۴ - تحلیل (Resolution): در این مرحله اگزودای درون آلوئول‌ها جذب یا به بیرون دفع می‌گردد. پلور نیز ممکن است دچار تحلیل شود یا ارگانیزه شده، ضخیم و فیبروزه شود و چسبندگی‌های دائمی ایجاد نماید.

نکته: ایجاد عوارض در عفونت با سروتیپ ۳ پنوموکوک شایع‌تر بوده و شامل آبسه، آمپیم، ایجاد بافت جامد فیبروتیک، مننژیت، آرتریت یا آندوکاردیت عفونی هستند.

از نظر مورفولوژیک، برونکوپنومونی با کانون‌های التهاب که به شکل لکه‌هایی در یک یا چند لوب پخش شده‌اند، مشخص می‌شود. این ضایعات غالباً دوطرفه هستند و در قسمت‌های قاعده‌ای قرار گرفته‌اند. درگیری پلور در برونکوپنومونی کمتر از پنومونی لوبر اتفاق می‌افتد. مشاهدهٔ نوتروفیل‌های فراوان حاوی دیپلوکوک‌های خنجری شکل و گرم مثبت در نمونهٔ خلط رنگ‌آمیزی شده با گرم، مطرح کنندهٔ پنومونی پنوموکوکی است. جدا کردن پنوموکوک از کشت خون، اختصاصی‌تر است.

▫ هموفیلوس آنفلوانزا: هر دو شکل بدون کپسول و کپسول‌دار آن از علل مهم پنومونی‌های اکتسابی از جامعه می‌باشند. نوع کپسولدار می‌تواند یک نوع ویژهٔ پنومونی تهدیدکنندهٔ حیات در کودکان ایجاد کند و غالباً متعاقب عفونت تنفسی ویروسی رخ می‌دهد. بزرگسالان مستعد به هموفیلوس آنفلوانزا شامل مبتلایان به بیماری‌های ریوی مزمن مثل برونشیت مزمن، فیبروز کیستیک و برونشکتازی می‌باشند.

نکته: هموفیلوس آنفلوانزا شایع‌ترین علت باکتریایی برای شعله‌ورشدن حاد COPD می‌باشد.

نکته: هموفیلوس آنفلوانزای کپسولدار نوع b، قبلاً یک عامل مهم اپی‌گلوتیت و مننژیت چرکی در کودکان بود؛ ولی واکسیناسیون علیه این ارگانیسم در کودکان، خطر بیماری را شدیداً کاهش داده است.

▫ موراکسلاکاتارالیس: عامل پنومونی باکتریایی در افراد مسن می‌باشد و دومین علت باکتریایی برای شعله‌ورشدن COPD است. موراکسلا کاتارالیس به همراه استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس آنفلونزا سه علت شایع اوتیت مدیا در اطفال می‌باشند.

▫ استافیلوکوک طلایی: از علل پنومونی در اطفال و بالغین به دنبال بیماری‌های ویروسی دستگاه تنفس می‌باشد (مثلاً بعد از سرخک در اطفال و پس از آنفلوانزا در اطفال و بالغین). در پنومونی استافیلوکوکی بروز عوارضی مانند آبسه ریه و آمپیم بالا است.

نکته: پنومونی استافیلوکوکی مرتبط با آندوکاردیت استافیلوکوکی سمت راست، عارضه جدی سوءمصرف داروهای داخل وریدی است. همچنین استافیلوکوک اورئوس یک علت مهم پنومونی بیمارستانی است.

▫ کلبسیلا پنومونیه: شایع‌ترین علت پنومونی باکتریایی گرم منفی می‌باشد و اغلب در افراد ناتوان و سوءتغذیه‌ای خصوصاً الکلی‌های مزمن دیده می‌شود. خلط غلیظ و ژلاتینی وجه مشخصه این بیماری است.

نکته: کلبسیلا پنومونیه ایجاد یک کپسول پلی‌ساکاریدی چسبناک می‌کند (خلط غلیظ و ژلاتینی) که ممکن است بیمار در دفع آن هنگام سرفه دچار مشکل شود.

▫ سودوموناس آئروژینوزا: بیش از همه در عفونت‌های بیمارستانی دیده می‌شود. پنومونی سودومونایی در بیماران نوتروپنیک (معمولاً ثانویه به شیمی‌درمانی)، مبتلایان به سوختگی‌های وسیع و افراد متصل به تهویه مکانیکی شایع‌تر است.

۱ ـ پنومونی سودومونایی در افراد مبتلا به فیبروز کیستیک، شایع می‌باشد.

۲ ـ سودوموناس آئروژینوزا، مستعد درگیری و تهاجم عروق خونی در محل عفونت، همراه با انتشار بعدی عفونت به خارج ریه‌ها می‌باشد. باکتریمی سودومونایی، برق‌آسا بوده و در عرض چند روز سبب مرگ می‌گردد.

۳ ـ هیستولوژی ریه در پنومونی سودومونایی، نکروز انعقادی پارانشیم ریوی همراه با تهاجم ارگانیسم به دیواره عروق خونی نکروتیک را نشان می‌دهد (واسکولیت سودومونایی).

▫ لژیونلا پنوموفیلا: عامل بیماری لژیونر (Legionnarre's disease) است. تب پونتیاک، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی خود محدودشونده‌ای است که علت آن لژیونلا پنوموفیلا بوده و تب بدون سایر علایم پنومونی ایجاد می‌گردد. لژیونلا پنوموفیلا در محیط‌های آبی مصنوعی مانند آب سردکن‌ها و سیستم لوله‌کشی ذخایر آب خانگی رشد و نمو می‌کند. روش انتقال این ارگانیسم، استنشاق آئروسل‌های آلوده به این ارگانیسم یا آسپیراسیون آب آشامیدنی آلوده می‌باشد.

نکته: پنومونی لژیونلایی در افراد مبتلا به بیماری قلبی، کلیوی، ایمنولوژیک و هماتولوژیک و افراد دارای اعضای پیوندی شایع‌تر است.

نکته: تشخیص سریع این بیماری با شناسایی آنتی‌ژن‌های لژیونلا در ادرار یا با آزمون آنتی‌بادی فلوئورسانس مثبت در نمونه‌های خلط انجام‌پذیر می‌باشد. کشت، استاندارد طلایی تشخیص است.

مثال: Lobar Pneumonial در بزرگسالان بیشتر به دلیل کدام یک از موارد زیر اتفاق می‌افتد؟ (پرانترنی ـ اسفند ۷۸)

الف) کلبسیلا پنومونیه
ب) مایکوپلاسما پنومونیه
ج) استرپتوکوک پنومونیه
د) هموفیلوس آنفلوانزا

پاسخ: ج

پنومونی‌های آتیپیک اکتسابی از جامعه

واژهٔ آتیپیک به خصوصیات زیر اشاره می‌کند: ۱- ترشح متوسط خلط؛ ۲- فقدان یافته‌های فیزیکی مربوط به تراکم ریوی؛ ۳- افزایش متوسط در تعداد WBC؛ ۴- فقدان اگزودای آلوئولی.

▫ اتیولوژی: ارگانیسم‌های ایجاد کنندهٔ پنومونی آتیپیک عبارتند از:

۱ ـ مایکوپلاسماپنومونیه (شایع‌ترین عامل) که به‌ویژه در کودکان و بالغین جوان شیوع بیشتری دارد.

۲ ـ ویروس‌ها شامل آنفلوانزای نوع A و B، ویروس سن‌سیشیال تنفسی، آدنوویروس‌ها، رینوویروس‌ها، سرخچه و ویروس‌های واریسلا.

۳ ـ کلامیدیا پنومونیه

۴ ـ کوکسیلا بورنتی (تب Q)

▫ مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک عفونت ممکن است به صورت Patchy و یا گرفتاری تمام لوب، یک‌طرفه یا دوطرفه باشد. از نظر هیستولوژیک، واکنش التهابی غالباً محدود به دیوارهٔ آلوئول‌هاست، تیغه‌ها عریض و ادماتو هستند و انفیلتراسیون مونونوکلئر مشاهده می‌شود.

نکته: در پنومونی آتیپیک برخلاف پنومونی باکتریال، فضاهای آلوئولی عاری از اگزودا هستند ولی در موارد شدید، تخریب آلوئولی منتشر به همراه غشاء هیالن مشاهده می‌گردد.

نکته: پنومونی آتیپیک با تب، سردرد و بی‌حالی و بعداً سرفه با خلط کم مشخص می‌شود.

▫ عفونت‌های آنفلوانزا: ویروس آنفلوانزا، یک RNA ویروس تک رشته‌ای می‌باشد و به یک نوکلئوپروتئین متصل است که نوع ویروس را مشخص می‌کند (A، B یا C). سطح کروی ویروس حاوی دو لایهٔ لیپیدی است که دارای هماگلوتینین و نورآمینیداز ویروسی بوده که زیر گروه آن را مشخص می‌کند (مثل H1N1 و H3N2). آنتی‌بادی‌های میزبانی بر ضد هماگلوتینین و نورآمینیداز؛ به ترتیب موجب پیشگیری و بهبود عفونت‌های بعدی با ویروس آنفلوانزا می‌شوند.

◉ Antigenic drift: به حالتی گفته می‌شود که جهش در آنتی‌ژن‌های هماگلوتینین و نورآمینیداز موجب فرار کردن ویروس از بیشتر آنتی‌بادی‌های میزبان می‌شود و اپیدمی روی می‌دهد.

◉ شیفت آنتی‌ژن (Antigenic Shift): زمانی که هم هماگلوتینین و هم نورآمینیداز از طریق نوترکیبی قطعات با قطعات ویروس‌های حیوانی جایگزین می‌شوند، تمام حیوانات به ویروس آنفلوانزای جدید حساس می‌گردند. دراین حالت پاندمی رخ می‌دهد که بیشتر از اپیدمی طول می‌کشد و گسترده‌تر است.

◉ ویروس H5N1 (آنفلوانزای پرندگان): این ویروس باعث ایجاد اپیدمی‌های شدید در مرغ‌های خانگی جنوب شرقی آسیا در چند سال اخیر شده است. این نوع بسیار خطرناک است زیرا توانایی انتقال به انسان و ایجاد پاندمی جهانی و بی‌سابقهٔ آنفلوانزا را دارد.

▫ سندرم تنفسی حاد شدید (SARS): عامل SARS یک کروناویروس است که قبلاً ناشناخته بود (SARS-Cov). تقریباً یک سوم عفونت‌های تنفسی فوقانی توسط کروناویروس‌ها ایجاد می‌شوند ولی SARS-Cov به علت قدرت ایجاد عفونت مجاری تنفسی تحتانی و ایجاد ویرمی با آنها متفاوت است. ۱۰-۲ روز بعد از تماس با ویروس، بیماری شروع می‌شود و علائم عبارتند از: تب، میالژی، سردرد، لرز و گاهی اسهال. انتقال بیماری از طریق ترشحات آلوده (فرد به فرد) و گاهی از راه مدفوعی ـ دهانی صورت می‌گیرد.

نکته: علائم تنفسی پس از تظاهرات سیستمیک ایجاد شده و شامل سرفهٔ خشک و تنگی نفس هستند. برخلاف دیگر پنومونی‌های آتیپیک در بیماری SARS، علائم مجاری تنفسی فوقانی نادر هستند.

نکته: در ریهٔ بیمارانی که در اثر SARS می‌میرند، معمولاً آسیب آلوئولی منتشر و سلول‌های ژانت چندهسته‌ای وجود دارد.

▫ پنومونی بیمارستانی (Nasocomial): عفونت‌های ریوی می‌باشند که در دوران بستری در بیمارستان ایجاد می‌شوند. عفونت‌های بیمارستانی در مبتلایان به بیماری‌های زمینه‌ای شدید، سرکوب ایمنی و درمان طولانی‌مدت با

آنتی‌بیوتیک شیوع بالایی دارند. **پنومونی مرتبط با ونتیلاتور**، نوع خاصی از عفونت ریوی در بیمارانی است که دارای **دستگاه تهویه مکانیکی** می‌باشند.

نکته: شایع‌ترین ارگانیسم‌های مولد پنومونی‌های بیمارستانی، **باسیل‌های گرم منفی (انتروباکتریاسه و گونه‌های سودوموناس) و استافیلوکوک اورئوس** می‌باشند و برخلاف پنومونی‌های اکتسابی از جامعه، **استرپتوکوک پنوموتیه**، پاتوژن اصلی نیست.

▫ **پنومونی آسپیراسیون**: در بیماران **ناتوان** یا افرادی که در حالت **عدم هوشیاری (مثلاً بعد از سکته مغزی)** یا در طی **استفراغ‌های مکرر**، محتویات معده خود را آسپیره می‌کنند، ایجاد می‌گردد. پنومونی آسپیراسیون به دلیل اثرات شدید اسید معده، نسبتاً هم شیمیایی و هم باکتریایی می‌باشد. **باکتری‌های هوازی** بیشتر از بی‌هوازی‌ها دخیل می‌باشند.

نکته: پنومونی آسپیراسیون معمولاً **نکروزان** است و دارای سیر بالینی **برق‌آسا** می‌باشد. **تشکیل آبسه** از عوارض شایع آن است.

آبسهٔ ریه

به یک ناحیه محدود از **نکروز چرکی در پارانشیم ریه**، **آبسه ریه** گفته می‌شود که منجر به تشکیل **یک یا چند حفره بزرگ** می‌گردد. **پنومونی نکروزان** فرآیند مشابه آبسه ریه است که منجر به تشکیل **حفرات کوچک و متعدد** می‌گردد. پنومونی نکروزان اغلب با آبسه ریه همراه بوده یا به آن تبدیل می‌گردد. آبسه ریه غالباً در اثر **آسپیراسیون مواد عفونی و یا آسپیراسیون محتویات معده** ایجاد می‌شود. آبسه‌های ریه، ممکن است از انتشار هماتوژن باکتری‌ها در عفونت چرکی منتشر، نیز ایجاد شوند. مشخص‌ترین نوع در **باکتریمی استافیلوکوکی** ایجاد شده و اغلب منجر به **آبسه‌های متعدد ریوی** می‌شود.

۱ ـ **باکتری‌های بی‌هوازی**، تقریباً در اکثر آبسه‌های ریه یافت می‌شوند که مهمترین آنها عبارتند از: **باکتروییدها، پرووتلا (Prevotella)، فوزوباکتریوم، پپتواسترپتوکوک‌ها و استرپتوکوک‌های میکروآئروفیل**.

۲ ـ **استافیلوکوک اورئوس، کلبسیلا پنومونیه، استرپتوکوک پیوژن، پسودوموناس و گاهاً پنوموکوک‌های نوع ۳** جزو عوامل مولد پنومونی‌های باکتریایی نکروزان هستند که بدنبال آنها امکان ایجاد آبسهٔ ریه وجود دارد.

۳ ـ آبسه‌های ریوی ناشی از آسپیراسیون در **سمت راست** خیلی شایع‌تر از سمت چپ بوده و غالباً **منفرد** می‌باشند.

۴ ـ آبسهٔ ریوی ناشی از **آسپیراسیون** غالباً در نواحی **خلفی لوب فوقانی و آپیکال لوب تحتانی** ایجاد می‌گردد.

۵ ـ آمبولی و آبسه‌های سپتیک با منشأ خونی، **متعدد** بوده و می‌توانند **هر قسمت از ریه** را گرفتار کنند.

۶ ـ **آبسه‌های بزرگ** ممکن است به درون راه‌هایی هوایی پاره شده و سبب ایجاد یک **سطح هوا ـ مایع** در رادیوگرافی شوند.

۷ ـ آبسه‌های ریوی ایجاد شده در طی **پنومونی یا برونکشتازی** معمولاً **متعدد، قاعده‌ای و شدیداً پراکنده** هستند.

۸ ـ علایم کلینیکی آبسه ریه شامل **سرفهٔ شدید همراه مقادیر زیادی خلط چرکی، بدبو یا خونی** می‌باشد، **هموپتیزی، تب بالا، بی‌حالی، کلابینگ انگشتان، کاهش وزن و آنمی** نیز دیده می‌شوند.

۹ ـ از آنجایی که در **۱۵-۱۰٪** از مبتلایان به **کارسینوم برونکوژنیک**، آبسه‌های عفونی ریه رخ می‌دهند لذا هنگامی که در فرد سالخورده‌ای به یک **آبسهٔ ریه** شک می‌کنیم بایستی **کارسینوم زمینه‌ای** را مدنظر قرار دهیم.

پنومونی مزمن

پنومونی مزمن، در بیشتر موارد یک ضایعهٔ موضعی در یک فرد دچار **نقص ایمنی** است (با یا بدون درگیری غدد لنفی موضعی). به صورت تیپیک **التهاب گرانولوماتوز** وجود دارد که می‌تواند به علت **باکتری‌ها** (مثل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس) یا **قارچ‌ها** باشد.

نکته: سل مهم‌ترین نوع پنومونی‌های مزمن می‌باشد.

▫ سل: سل یک بیماری **گرانولوماتوی مزمن و مسری** می‌باشد که به وسیله **مایکوباکتریوم توبرکولوزیس** ایجاد می‌گردد. به صورت تیپیک، مراکز گرانولوم‌های سلی دچار **نکروز کازئوز (پنیری)** می‌شوند. ریسک فاکتورهای سل عبارتند از: **هرنوع حالت تضعیف‌کننده ایمنی مثل دیابت، الکلیسم، سوءتغذیه، بیماری مزمن ریوی، هوچکین، نارسایی مزمن کلیوی و سرکوب ایمنی**.

نکته: در مناطقی از دنیا که **عفونت HIV** شایع است، **ایدز** مهم‌ترین و تنها ریسک فاکتور برای ابتلا به **سل** می‌باشد.

انتقال معمولاً بوسیله **استنشاق قطرات آلوده** که به وسیله **سرفه یا عطسه** افراد مبتلا بوجود می‌آیند، صورت می‌گیرد. عفونت چه فعال و چه غیرفعال را می‌توان با **آزمایش توبرکولین (مانتو)** که حساسیت پوستی به توبرکولوپروتئین را نشان می‌دهد، تشخیص داد.

نکته: آزمون مثبت توبرکولین، نشانهٔ **افزایش حساسیت با واسطهٔ سلولی** به آنتی‌ژن‌های سلولی می‌باشد. **واکنش منفی کاذب توبرکولین** (یا آنرژی به آزمون پوستی) ممکن است در برخی شرایط دیده شود که عبارتند از: **عفونت‌های ویروسی، سارکوئیدوز، سوءتغذیه، لنفوم هوچکین، سرکوب ایمنی** و مخصوصاً بیماری **سل فعال پیشرفته**.

نکته: **واکنش مثبت کاذب توبرکولین** ممکن است در اثر عفونت با **مایکوباکتریوم‌های آتیپیک** ایجاد شود.

مایکوباکتری‌ها، باسیل‌های باریک و اسید فاست و دارای لیپیدهای کمپلکس می‌باشند که با **روش زیل ـ نلسون** رنگ‌آمیزی می‌شوند. **مایکوباکتریوم توبرکلوزیس هومینیس**، شایع‌ترین عامل ایجاد سل است و از بیماران مبتلا به سل ریوی فعال منتقل می‌گردد. انتقال، اکثراً **از طریق استنشاقی** صورت می‌گیرد.

نکته: **سل اوروفارنکس و روده** که با نوشیدن شیر آلوده به **مایکوباکتریوم بوویس** ایجاد می‌گردد، نادر می‌باشد.

نکته: **مایکوباکتریوم آویوم اینتراسلولار، ۳۰-۱۰٪** مبتلایان به ایدز را آلوده می‌کند.

◉ **پاتوژنز**: پاتوژنز سل در افراد با ایمنی سالم که قبلاً با عفونت مواجه نشده‌اند براساس **ایمنی سلولی** است. تظاهرات پاتولوژیک سل (**مثل گرانولوم با نکروز کازئوز و کاویتاسیون**) به علت پاسخ ایمنی میزبان، به صورت افزایش حساسیت بافتی تخریب‌کننده می‌باشد.

نکته: تکامل ایمنی سلولی **تقریباً سه هفته پس از مواجهه** روی می‌دهد. آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریومی به غدد لنفاوی رفته و توسط **MHC کلاس II ماکروفاژها** به T-cellهای $CD4^+$ معرفی می‌شوند.

نکته: وجود **INF-γ** آزادشده از T-cellهای $CD4^+$ برای فعال‌سازی ماکروفاژها، حیاتی است. ماکروفاژهای فعال شده، مدیاتورهای مختلفی را که اثرات مهمی دارند آزاد می‌سازند.

نکته: **هیستوسیت‌های اپی‌تلیویید** وجه مشخصه پاسخ گرانولوماتو می‌باشند.

یادآوری: **ایمنی نسبت به عفونت سلی اکثراً با واسطه سلول‌های TH1 انجام می‌شود و با تکامل دوجانبه افزایش حساسیت و مقاومت نسبت به ارگانیسم مشخص می‌گردد.**

◉ **سل اولیه**: این نوع شکلی از بیماری است که در افرادی که قبلاً در معرض بیماری قرارنگرفته و حساس نشده‌اند، ایجاد می‌گردد. **افراد مسن و مبتلایان به ضعف ایمنی** ممکن است **بیش از یک بار** به سل اولیه مبتلا شوند. سل اولیه در ابتدا معمولاً ریه‌ها را درگیر می‌کند. باسیل‌های استنشاق شده در فضاهای هوایی **دیستال قسمت تحتانی لوب فوقانی یا قسمت فوقانی لوب تحتانی**، در مجاورت پلور کاشته می‌شوند.

نکته: پس از حساس شدن، یک ناحیهٔ ۱ تا ۱/۵ سانتی‌متری از **تراکم التهابی خاکستری ـ سفید** ایجاد می‌گردد که کانون گان (Ghon focus) نام دارد و در مرکز این ناحیه، نکروز کازیفیه دیده می‌شود.

نکته: ترکیب ضایعهٔ پارانشیمال (**کانون گان**) و **درگیری گرهٔ لنفی** را **کمپلکس گان** می‌نامند.

از نظر هیستولوژیک، مناطق دچار گرفتاری فعال با **واکنش التهابی گرانولوماتو** مشخص که هم تشکیل **توبرکل‌های پنیری و هم غیرپنیری** می‌دهد، مشخص می‌شوند. غالباً گرانولوم‌ها درون یک حاشیه فیبروبلاستیک که گاهی درون آن لنفوسیت‌ها وجود دارند، احاطه می‌گردند. **سلول‌های غول‌آسای**

چندهسته‌ای (سلول ژانت) در گرانولوم‌ها وجود دارند. سل اولیه می‌تواند به یکی از حالت‌های زیر تبدیل شود:

۱ـ ایجاد افزایش حساسیت و مقاومت، ۲ـ ایجاد کانون‌های اسکار حاوی باسیل‌های زنده و ۳ـ ایجاد سل اولیهٔ پیشرونده.

نکته: میزان بروز عفونت اولیهٔ پیشرونده در افراد آلوده به HIV بسیار بالا می‌باشد.

به نکات زیر توجه کنید:

۱ ـ ترکیبی از ضایعه پارانشیمی و درگیری گره لنفاوی را کمپلکس گان می‌نامند.

۲ ـ کمپلکس گانی که دچار فیبروز پیشرونده شده است و اغلب با کلسیفیکاسیون قابل رؤیت همراه است را کمپلکس رانکه (Ranke complex) می‌نامند.

۳ ـ فقدان واکنش افزایش حساسیت بافتی سبب فقدان گرانولوم‌های با نکروز پنیری می‌شود که سل غیرواکنش دهنده (Nonreactive TB) نامیده می‌شود.

۴ ـ سل اولیه پیشرونده در اکثر موارد به پنومونی حاد باکتریایی (با تراکم لوب‌های تحتانی و میانی، آدنوپاتی ناف ریه و پلورال افیوژن)، شباهت دارد.

۵ ـ کاویتاسیون در بیماران دارای ضعف ایمنی شدید، نادر است.

۶ ـ انتشار لنفوهماتوژن سل ممکن است سبب مننژیت سلی و سل ارزنی شود، که عوارض خطرناکی می‌باشند.

● سل ثانویه (سل دوباره فعال شده): سل ثانویه (Postprimary) نوعی از بیماری سل است که در میزبان قبلاً حساس شده بوجود می‌آید. سل ریوی ثانویه به صورت کلاسیک در قله یک یا هر دو لوب فوقانی ایجاد می‌شود، که ممکن است به‌دلیل فشار بالای اکسیژن در قله ریه باشد.

نکته: در بیماران HIV مثبت که با بیماری ریوی تظاهر می‌یابند، همیشه سل ثانویه را به عنوان تشخیص مهم در نظر داشته باشید.

نکته: مبتلایان به AIDS که تعداد $CD4^+$ آنها بیش از $۳۰۰/mm^3$ است، با سل ثانویه معمولی تظاهر می‌یابند. اما $CD4^+ < ۲۰۰ mm^3$ سبب نمای بالینی شبیه سل اولیه پیشرونده (تراکم در لوب‌های تحتانی و میانی، لنفادنوپاتی نافی و بیماری بدون کاویتاسیون) می‌گردد.

نکته: در مبتلایان به ایدز، شیوع درگیری خارج ریوی، با سرکوب ایمنی ارتباط مستقیم دارند، به طوری که در سرکوب ایمنی شدید، ۵۰٪ مبتلایان علایم سل خارج ریوی دارند.

نکته: سایر ویژگی‌های آتیپیک سل در بیماران HIV^+ عبارتند از: منفی‌شدن نمونه‌های خلط از نظر باسیل اسید فاست، منفی کاذب‌شدن PPD به خاطر آنرژی به توبرکولین و فقدان گرانولوم‌های کاراکتریستیک در بافت‌ها. این ویژگی‌ها در مراحل انتهایی عفونت HIV بارزتر است.

از نظر مورفولوژیک، ضایعهٔ اولیه در سل ثانویه معمولاً به صورت یک تراکم کوچک کانونی با قطر کمتر از ۲ سانتی‌متر، در ۱ تا ۲ سانتی‌متری پلور قله‌ای می‌باشد. این کانون‌ها به شکل نواحی محدود، سفت و خاکستری - سفید مایل به زرد با مرکز کازیفیه و فیبروز محیطی مشاهده می‌شوند.

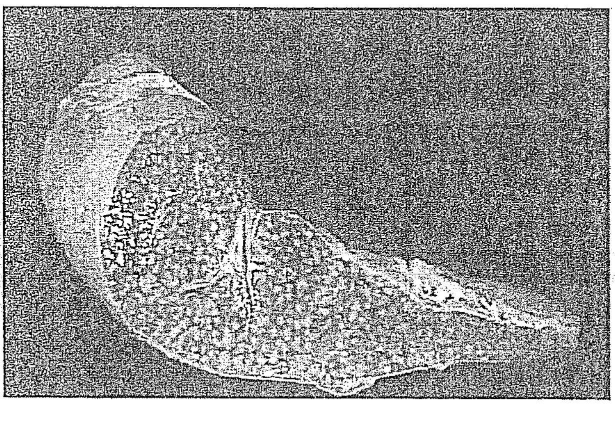
از نظر هیستولوژیک ضایعات فعال از توبرکل‌های به‌هم پیوسته که دارای نکروز کازئوز مرکزی می‌باشند، تشکیل شده‌اند. معمولاً باسیل‌های سل را نمی‌توان از ضایعات مراحل انتهایی و فیبروکلسیفیه جدا نمود.

بیماری ریوی ارزنی (Miliary) هنگامی رخ می‌دهد که ارگانیسم‌ها از طریق مجاری لنفاوی به سیستم وریدی و قلب راست وارد شوند و از آن طریق به شریان‌های ریوی برسند. در این حالت ضایعات به‌صورت تراکم‌های زرد مایل به سفید در سرتاسر پارانشیم ریه دیده می‌شوند.

نکته: در سل ریوی پیشرونده حفرهٔ پلورال گرفتار شده و ممکن است ترشحات پلورال سروزی، آمپیم سلی یا پلوریت فیبروتیک انسدادی ایجاد شوند.

نکته: سل آندوبرونشیال، آندوتراکئال و لارنژیال زمانی ایجاد می‌شوند که مادهٔ عفونی از راه مجاری لنفی یا خلط عفونی انتشار یابد، در معاینهٔ میکروسکوپی ممکن است کنده شدگی مخاطی در اثر ضایعات گرانولومی کوچک دیده شود.

نکته: سل ارزنی سیستمیک زمانی ایجاد می‌شود که کانون‌های عفونی ریه از راه وریدهای ریوی به قلب راه یابند و سپس ارگانیسم‌ها از طریق شریان‌های سیستمیک در بدن منتشر گردند (شکل ۷-۴).



شکل ۷-۴. سل ارزنی طحال

گرفتار شدن مهره‌ها در بیماری سل، Pott's disease نامیده می‌شود. لنفادنیت شایع‌ترین شکل سل خارج ریوی است که معمولاً در گردن ایجاد می‌گردد (اسکلروفولا). در افراد HIV^- لنفادنوپاتی اغلب تک‌کانونی است. بیماران HIV^+، تقریباً همیشه دارای بیماری چندکانونی بوده و نشانه‌های سیستمیک و درگیری ریه یا سایر ارگان‌ها توسط سل فعال وجود دارد. در سل روده‌ای معمولاً التهاب و زخم مخاطی به خصوص در ایلئوم دیده می‌شود.

نکته: کشت خلط، استاندارد طلایی برای شناسایی باسیل‌های سل است.

یادآوری یک نکته بسیار مهم: تشخیص بیماری سل ریوی تا حدودی براساس شرح حال و علایم فیزیکی و رادیولوژیک (تراکم یا کاویتاسیون در آیکس ریه‌ها) است، اما نهایتاً باید به طرق مختلف باسیل‌های سل را شناسایی نمود.

مثال: در مورد بیماری‌زایی بیماری سل کدام عبارت صحیح نیست؟
(دستیاری بهمن-۸۱)

الف) سلول‌های CD_4+ از نوع TH1 نقش اساسی در واکنش با باسیل دارند.
ب) ایجاد حساسیت با واسطهٔ سلول (Cell-mediated hypersensitivity) در ایجاد ضایعات نقش دارد.
ج) علت پنیری شدن در گرانولوم‌های سلی کاملاً شناخته نشده است.
د) ضایعات سلی در اثر یک آندوتوکسین قوی ایجاد می‌شوند.

پاسخ: د

مثال: بیماری که مبتلا به AIDS می‌باشد، در گذشته در معرض میکروب سل بوده است. به دنبال دوباره فعال‌شدن (Reactivation) سل، کدام یک از یافته‌های زیر در این بیمار، شایع‌تر می‌باشد؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۰)

الف) ایجاد حفره در بافت ریه ب) ایجاد ضایعات در قله ریه
ج) واکنش به PPD به اندازه ۱۰ میلی‌متر د) لنفادنوپاتی مدیاستن

پاسخ: د

توضیح: در بیمارانی که به عفونت HIV مبتلا هستند (ایدز)، فعال گردیدن مجدد بیماری غالباً با ضایعاتی در قله ریه همراه نیست بلکه معمولاً با لنفادنوپاتی مدیاستن تظاهر می‌یابد. همچنین در بیماران مبتلا به ایدز کاویتاسیون غیرشایع است.

مثال: در بیماری که مبتلا به AIDS است، تعداد سلول‌های CD_4^+ کمتر از ۲۰۰ در میلی‌متر مکعب خون تام است. کدامیک از یافته‌های زیر در مورد ابتلا به سل ریوی در این بیمار بیشتر محتمل است؟ (دستیاری اسفند ـ۸۷)

الف) در ضایعات گرانولومی تشکیل شده تعداد باسیل‌های اسید فاست قابل مشاهده بسیار کم است.
ب) در اکثر موارد، ضایعات ریوی فاقد گرانولوم‌های حاوی نکروز کازئوز است.
ج) اکثراً ضایعه محدود به قله ریتین است.
د) احتمال مشاهده تعداد زیاد باسیل اسید فاست در خلط صبحگاهی بیمار زیاد است.

پاسخ: ب

مثال: خانم ۳۵ ساله اهل و ساکن روستا با شکایت سرفه مزمن و خلط خونی که از چند ماه پیش شروع شده است به درمانگاه ریه مراجعه می‌کند. وی به همراه خانواده در اتاق کوچکی فاقد تهویه مناسب زندگی می‌کند و سابقه بیماری مشابه را در والدین خود ذکر می‌نماید. در اسمیر خلط او تعدادی باسیل اسید فست دیده می‌شوند. کدام ضایعهٔ زیر شاخص این مرحله از بیماری وی است؟

(پرانترنی ـ اسفند ۸۹)

الف) درگیری لوب تحتانی ریه
ب) ایجاد حفره (Cavity) در ریه
ج) افوزیون پلورال
د) آدنوپاتی ناف ریه

پاسخ: ب

▫ **بیماری مایکوباکتریومی غیرسلی:** در افراد با ایمنی سالم، **بیماری ریوی مزمن**، شایع‌ترین تظاهر بالینی عفونت با مایکوباکتریوم‌های غیرسلی است. گونه‌های مهم عبارتند از: مایکوباکتریوم آویوم ـ اینتراسلولار (کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم)، مایکوباکتریوم کانزاسی و مایکوباکتریوم آبسسوس.

نکته : در **الکلی‌ها و سیگاری‌ها**، ممکن است مایکوباکتریوم‌های غیرسلی، به صورت **بیماری کاویته‌دار لوب فوقانی و شبیه سل تظاهر یابند.**

نکته : در افراد دچار سرکوب ایمنی (خصوصاً افراد HIV^+) **کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم** به شکل بیماری منتشر با نشانه‌های سیستمیک تظاهر می‌یابد. این بیماری تمایل به درگیری فرد در مراحل آخر ایدز (یعنی $CD4^+<100/mm$) دارد. بنابراین **گرانولوم وجود نداشته** و معمولاً به جای آن **هیستوسیت‌های Foamy مملو از مایکوباکتری‌های آتیپیک** دیده می‌شوند.

عفونت با سیتومگالوویروس (CMV)

CMV از اعضاء خانواده **هرپس ویروس‌ها** می‌باشد. سلول‌های آلوده شده دچار **ژیگانتیسم سلولی و هسته‌ای** شده و در هسته، **انکلوزیون بزرگ بازوفیلی** ایجاد می‌گردد. بیماری در **کودکان کم سن و بزرگسالان جوان سالم معمولاً بدون نشانه** می‌باشد.

نکته : مخزن اصلی ویروس در افراد بدون نشانه دارای واکنش سرولوژیک مثبت، **لکوسیت‌ها** هستند.

نکته : در بالغین مبتلا به **ضعف ایمنی** علایمی شبیه منونوکلئوز عفونی شامل **تب، لنفوسیتوز آتیپیک، لنفادنوپاتی، هپاتومگالی و هپاتیت خفیف** مشاهده می‌شود.

از نظر هیستولوژیک، **سلول‌های مبتلا به شدت بزرگ شده‌اند** و پلی‌مورفیسم سلولی و هسته‌ای، در آنها دیده می‌شود. در داخل هستهٔ سلول‌ها، انکلوزیون‌های **بازوفیلی بزرگ** مشاهده می‌شوند که با یک هالهٔ شفاف (Owl's Eye) از غشاء هسته جدا شده‌اند. در داخل سیتوپلاسم سلول‌ها، انکلوزیون‌های کوچکتر مشاهده می‌گردند.

نکته : CMV شایع‌ترین **پاتوژن ویروسی فرصت‌طلب** در مبتلایان به AIDS می‌باشد.

نکته : ممکن است عفونت منتشر CMV در دستگاه گوارش، سبب **نکروز و زخم روده‌ای و تشکیل غشاء کاذب و اسهال ناتوان‌کننده** شود.

مثال: بیمار با سابقه ضعف ایمنی دچار پنومونی شده است. در بررسی میکروسکوپی ضایعات ریوی، سلول‌ها و هسته سلول‌ها بزرگ شده‌اند. انکلوزیون‌های داخل هسته‌ای همراه با فضای خالی اطراف آن (Owl's Eye) مشاهده می‌شود. محتمل‌ترین عامل ایجاد کننده پنومونی کدام ارگانیسم زیر است؟

(پرانترنی ـ اسفند ۸۸)

الف) HSV
ب) CMV
ج) HPV
د) Candidiasis

پاسخ: ب

پنومونی پنوموسیستیس

پنوموسیستیس جیرووسی (کارینی) یک عامل بیماریزای فرصت‌طلب است که در عرض چند سال اول زندگی عملاً تمامی افراد را آلوده می‌کند ولی غالباً به شکل مخفی باقی می‌ماند و فعال‌شدن مجدد و بیماری واضح بالینی تنها و به‌طور انحصاری در بیماران دچار **ضعف ایمنی** روی می‌دهد.

نکته : این عفونت در مبتلایان به AIDS، **شیرخواران مبتلا به سوء تغذیه شدید و افراد دچار ضعف ایمنی** شایع است.

نکته : عفونت پنوموسیستیس **معمولاً محدود به ریه** بوده و سبب ایجاد **پنومونیت بینابینی** می‌گردد.

▫ **مورفولوژی:** از نظر میکروسکوپی مناطق گرفتار ریه، **اگزودای صورتی رنگ کف‌آلود داخل آلوئولی، تیغه‌های ضخیم، ادماتو و انفیلتراسیون خفیف** سلول‌های مونونوکلئر را نشان می‌دهند. رنگ‌آمیزی برش‌های بافتی با نقره نشان‌دهندهٔ **دیواره‌های فنجانی‌شکل کیست**[1] (قطر ۵–۸μm) در اگزوداهای آلوئولی است. رنگ‌آمیزی گیمسا یا متیلن‌بلو در ۵۰٪ بیماران، نشان‌دهنده اشکال تروفوزوئیت ارگانیسم می‌باشد.

نکته : در هر بیمار دارای نقص ایمنی با نشانه‌های تنفسی یا Chest X Ray غیرطبیعی باید تشخیص پنوموسیستیس کارینی در نظر گرفته شود.

نکته : **حساس‌ترین و مؤثرترین روش تشخیصی، شناسایی ارگانیسم در مایعات حاصل از لاواژ برونکوآلوئولار یا بیوپسی ترانس برونشیال** است.

مثال: بیمار مبتلا به ایدز با علایم تنگی نفس شدید به بیمارستان مراجعه می‌کند. در اسکن ریه پرشدگی آلوئول‌ها مشاهده می‌شود. در بررسی میکروسکوپی بیوپسی ریه، ماده کف آلود در داخل آلوئول‌ها مشاهده می‌گردد. تشخیص اولیه شما چیست؟

(دستیاری ـ بهمن ۸۸ ـ باطل شد)

الف) عفونت با پنوموسیستیس کارینی
ب) ادم ریوی
ج) سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS)
د) پروتئینوز آلوئولی

پاسخ: الف

مثال: بیماری با سابقه نقص ایمنی اکتسابی به علت تنگی نفس همراه با سرفه خشک به پزشک مراجعه می‌کند. در بررسی رادیوگرافیک، انفیلتراسیون دوطرفه اطراف ناف ریه وجود دارد و در بیوپسی ریه، ترشحات کف آلود صورتی رنگ در آلوئول‌ها همراه با ضخیم شدن دیواره آنها دیده می‌شود. عامل ایجادکننده عفونت عبارت است از:

(پرانترنی ـ شهریور ۹۰)

الف) Cytomegalovirus
ب) Strep pneumonia
ج) Pneumocytis jiroveci
د) Aspergillus fumigatus

پاسخ: ج

عفونت‌های قارچی فرصت‌طلب

▫ **کاندیدیاز:** کاندیدا آلبیکنس شایع‌ترین قارچ پاتوژن می‌باشد که به طور طبیعی در **حفره دهان، دستگاه گوارش و واژن** بسیاری از افراد یافت می‌شود. **کاندیدیاز سیستمیک (همراه با پنومونی) فقط در افراد مبتلا به نقص ایمنی روی می‌دهد.**

در برش بافتی، کاندیدا آلبیکنس به صورت اشکال **مخمرمانند، هایفی کاذب و هایفی حقیقی** دیده می‌شود. هایفی کاذب، یک نشانه تشخیصی مهم برای کاندیدا آلبیکنس است.

نکته : کاندیدیاز می‌تواند **غشاهای مخاطی، پوست و ارگان‌های عمقی (نوع مهاجم)** را درگیر کند. شایع‌ترین الگوی آن به شکل **یک عفونت سطحی بر روی سطوح مخاطی دهان (برفک) است.**

نکته : در کاندیدیاز یک **غشاء سطحی خاکستری ـ سفید با ظاهر کثیف**[2] دیده می‌شود.

نکته : برفک دهان در نوزادان، **افراد ناتوان، کودکانی که به علت آسم کورتیکواستروئید خوراکی دریافت می‌کنند و مصرف‌کنندگان طولانی‌مدت آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف** ایجاد می‌گردد. گروه خطر عمده دیگر، **بیماران HIV^+** می‌باشند.

1- Cup - shaped cyst walls

2- Dirty-looking

نکته بسیار مهم : هر بیماری با برفک دهانی بدون دلیل مشخص باید از نظر HIV بررسی شود.

◉ ازوفاژیت کاندیدیایی: در مبتلایان به ایدز و بدخیمی‌های خونی شایع است. بلع دردناک و درد پشت استرنوم علایم شایع هستند. آندوسکوپی پلاک‌های سفید و غشاهای کاذب مشابه برفک را بر روی مخاط مری نشان می‌دهد.

◉ کاندیدیازیس مهاجم: با انتشار ارگانیسم‌ها به اندامها یا بافتهای مختلف بدن مشخص می‌شود. پنومونی کاندیدیایی معمولاً به صورت انفیلتراسیون ندولر دوطرفه می‌باشد و به پنومونی پنوموسیستیس کارینی شباهت دارد.

نکته : بیماران مبتلا به ALL که تحت شیمی‌درمانی هستند مستعد ابتلا به بیماری سیستمیک می‌باشند.

نکته : آندوکاردیت کاندیدایی در مبتلایان به بیماری‌های دریچه‌ای قلب یا دارای دریچهٔ مصنوعی و سوءمصرف‌کنندگان داروهای‌داخل وریدی شایع است.

◘ کریپتوکوکوزیس: توسط کریپتوکوکوس نئوفورمانس ایجاد می‌گردد، یک عفونت فرصت‌طلب در افراد دارای ضعف ایمنی، خصوصاً مبتلایان به ایدز و بدخیمی‌های هماتولنفویید است. کپسول این ارگانیسم ارزش تشخیصی زیادی دارد. کپسول این ارگانیسم با جوهر هندی یا رنگ‌آمیزی اسید پریودیک شیفت به نحو مؤثری قارچ را مشخص می‌سازد.

نکته : کریپتوکوکوس انسانی معمولا به صورت بیماری ریوی، بیماری CNS و یا منتشر تظاهر می‌یابد.

در افراد مبتلا به نقص ایمنی این قارچ به صورت توده‌های ژلاتینی در داخل مننژها یا در فضاهای کیستی شکل و کوچک در مادهٔ خاکستری رشد کرده و ضایعات خباب صابونی (Soap-bubble lesions) ایجاد می‌کند.

کپک‌های فرصت‌طلب

◘ موکور مایکوز و آسپرژیلوس مهاجم: عفونت‌های نادری هستند که در افراد دارای نقص ایمنی، افراد مبتلا به بدخیمی‌های هماتولنفویید و نوتروپنی شدید، افراد تحت درمان کورتیکواستروییدی یا بعد از پیوند آلوژن مغز استخوان رخ می‌دهند.

نکته : تهاجم به دیوارهٔ عروق خونی و ایجاد نکروز و انفارکتوس عروقی در موکورمایکوز و آسپرژیلوس دیده می‌شوند.

در مبتلایان به کتواسیدوز دیابتی (DKA) شکل برق‌آسای تهاجمی موکورمایکوز رینوسربرال شایع است. بیماری ریوی ممکن است لوکالیزه و یا منتشر «ارزنی» باشد. آسپرژیلوس دارای میل تهاجمی به عروق خونی بوده و بنابراین انتشار سیستمیک خصوصاً به مغز مرگبار است. آسپرژیلوس برونکوپولمونری آلرژیک، در مبتلایان به آسم ایجاد می‌شود. این بیماران اغلب آنتی‌بادی IgE علیه آسپرژیلوس و ائوزینوفیلی محیطی دارند.

بیماری‌های ریوی مرتبط با ویروس نقص ایمنی انسانی

هنوز هم بیماری‌های ریوی علت اصلی مرگ و میر و عوارض در بیماران آلوده به HIV می‌باشند. عفونت باکتریایی دستگاه تنفسی تحتانی ناشی از پاتوژن‌های معمول، یکی از جدی‌ترین اختلالات ریوی در عفونت HIV می‌باشد. ارگانیسم‌های مسئول عبارتند از: استرپتوکوک پنوموننیه (پنوموکوک)، استافیلوکوک طلایی، هموفیلوس آنفلونزا و باسیل‌های گرم منفی. در $CD4^{+}>۲۰۰\,mm^{3}$ احتمال ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و سلی بیشتر است، در $CD4^{+}<۲۰۰\,mm^{3}$ معمولاً پنوموسیستیس کارینی سبب پنومونی شده و عفونت با CMV و کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم در $CD4^{+}<۵۰\,mm^{3}$ ایجاد می‌گردند (۱۰۰٪ امتحانی).

تومورهای ریه

◘ کارسینوم‌ها: ۹۵٪ از تومورهای اولیه ریه از اپیتلیوم برونشی نشأت گرفته‌اند (کارسینوم برونکوژنیک). حداکثر میزان بروز سرطان ریه در دههٔ پنجم و ششم زندگی می‌باشد. نسبت مرد به زن ۲ به ۱ است. در زمان تشخیص کارسینوم برونکوژنیک، بیش از ۵۰٪ مبتلایان دارای متاستاز دوردست بوده و ۲۵٪ دارای درگیری غدد لنفاوی موضعی می‌باشند.

نکته : پروگنوز کانسر ریه بد بوده و بقای ۵ ساله برای تمام مراحل کانسر ریه حدوداً ۱۵٪ است.

نکته : چهار نوع هیستولوژیک اصلی کارسینوم برونکوژنیک وجود دارد که عبارتند از: ۱ـ کارسینوم سلول سنگفرشی، ۲ـ آدنوکارسینوم، ۳ـ کارسینوم سلول بزرگ و ۴ـ کارسینوم سلول کوچک.

نکته : در سال‌های اخیر، به دلایل نامعلوم، آدنوکارسینوم به عنوان شایع‌ترین تومور اولیه ریه به جای کارسینوم سلول سنگفرشی مطرح شده است (۱۰۰٪ امتحانی).

نکته : آدنوکارسینوم، شایع‌ترین تومور اولیه ریه در زنان، در غیرسیگاری‌ها و افراد زیر ۴۵ سال می‌باشد.

به منظور اهداف درمانی، کارسینوم برونکوژنیک به دو گروه بزرگ تقسیم‌بندی می‌گردد، که عبارتند از: ۱ـ کانسر سلول کوچک ریه (SCLC) و ۲ـ کانسر سلول غیرکوچک ریه (NSCLC) که خود شامل کارسینوم سلول سنگفرشی، آدنوکارسینوم و کارسینوم سلول بزرگ می‌باشد.

دلیل این تقسیم‌بندی (NSCLC/SCLC) این است که تقریباً همه SCLCها در زمان تشخیص متاستاز داده‌اند و بنابراین به درمان جراحی پاسخ نمی‌دهند. SCLCها به بهترین صورت توسط شیمی‌درمانی، با یا بدون رادیوتراپی درمان می‌گردند. اما NSCLCها به شیمی‌درمانی به خوبی پاسخ نداده و با جراحی، بهتر درمان می‌پذیرند.

نکته : علاوه بر تفاوت‌های مورفولوژیکی، مشخصات ایمونوفنوتیپی و پاسخ به درمان، بین SCLC و NSCLC تفاوت‌های ژنتیکی نیز وجود دارد.

نکته : SCLC با افزایش شیوع جهش ژن RB مشخص می‌گردد.

نکته : در NSCLC به طور شایع P16/CDKN2A غیرفعال می‌گردد.

نکته : جهش در K-RAS و EGFR در گروه NSCLC محدود به آدنوکارسینوم می‌باشد و در SCLC نادر است.

◉ اتیولوژی و پاتوژنز: در کارسینوم برونکوژنیک غیرفعال شدن ژن‌های سرکوبگر تومور واقع در کروموزوم 3P یک واقعه بسیار زودرس است، در حالی که جهش P53 و یا فعال‌شدن K-RAS نسبتاً دیر اتفاق می‌افتد. برخی تغییرات ژنتیکی خاص مانند از دست‌دادن ماده ژنتیکی کروموزوم 3P ممکن است، حتی در اپی‌تلیوم برونشی خوش‌خیم مبتلایان به کانسر ریه و نیز در اپی‌تلیوم تنفسی سیگاری‌های بدون ابتلا به کانسر ریه دیده شود (اثر زمینه‌ای).

۱ ـ از نظر آماری یک رابطهٔ تقریباً خطی بین شیوع کانسر ریه و تعداد مصرف سالانه پاکت سیگار وجود دارد.

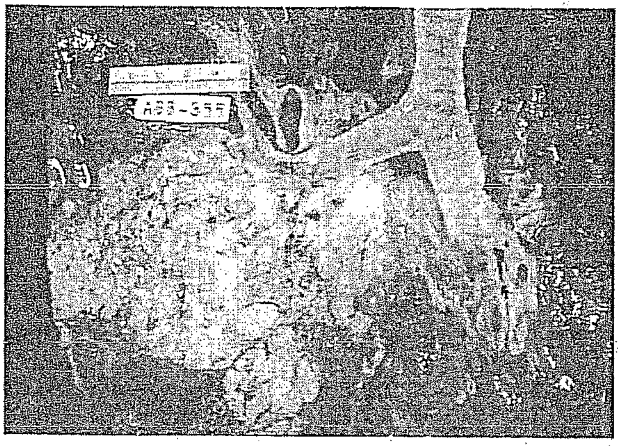
۲ ـ زنان نسبت به مردان حساسیت بیشتری نسبت به کارسینوژن‌های تنباکو دارند. سیگاری‌های پاسیو نسبت به غیرسیگاری‌ها، خطری ۲ برابر برای ابتلا به کانسر ریه دارند. مصرف پیپ و سیگار برگ نیز جزء ریسک فاکتورهای متوسط است.

۳ ـ بین شدت مواجهه با دود سیگار و بروز تغییرات اپی‌تلیومی در ریه نیز همبستگی خطی وجود دارد.

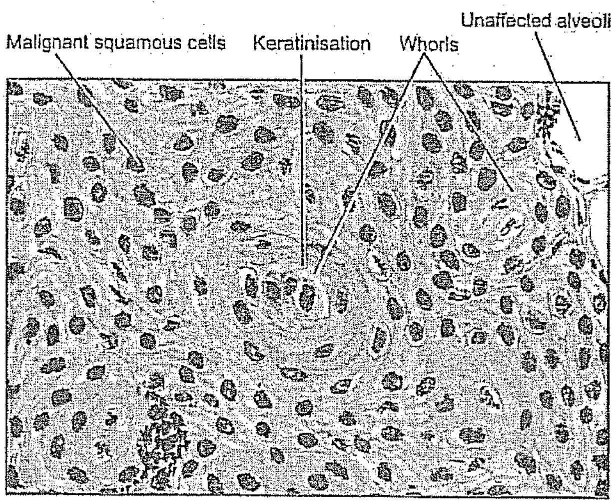
۴ ـ تمامی الگوهای کانسرهای برونکوژنیک با مصرف سیگار مرتبط هستند که قوی‌ترین رابطه با کارسینوم سلول سنگفرشی و کارسینوم سلول کوچک (SCLC) می‌باشد.

۵ ـ افرادی که شدیداً سیگاری بوده و همچنین در معرض آزبست قرار می‌گیرند ۵۵ برابر بیشتر از افراد غیرسیگاری که در معرض آزبست نیستند به سرطان ریه مبتلا می‌شوند.

۶ ـ تمام افراد در معرض دود سیگار دچار کانسر نمی‌شوند، یعنی اثرات موتاژنی کارسینوژن‌ها باید با فاکتورهای وراثتی (ژنتیکی) همراه باشد. افراد دارای



شکل ۸-۴. اسکواموس سل کارسینوم ریه در نمای Gross



شکل ۹-۴. اسکواموس سل کارسینوم ریه در نمای میکروسکوپیک

پلی‌مورفیسم‌های اختصاصی درگیرکننده ژن P-450 به طور قابل ملاحظه‌ای خطر بیشتری برای ابتلا به کانسر ریه دارند.

نکته : کارسینوم برونکوژنیک به شکل ضایعات مخاطی کوچکی آغاز می‌گردد که معمولاً **سفت و به رنگ سفید ـ خاکستری** است.

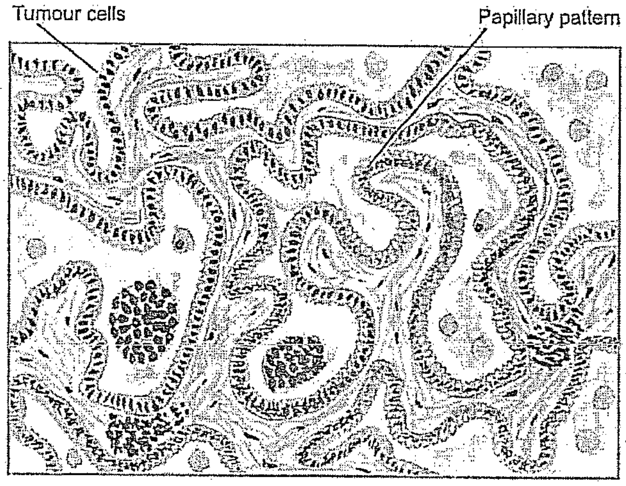
مثال: در صورتی که ذکر شود بیماری مبتلا به کارسینوم ریه است، به‌طور کلی و براساس آمار موجود شانس وجود کدامیک از تومورهای اولیه زیر بیشتر است؟
(دستیاری ـ اسفند ۷۸)

الف) Squamous cell carcinoma　　ب) Small cell carcinoma
ج) Adenocarcinoma　　د) Large cell carcinoma

پاسخ: ج

● **کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC):** SCC در مردان شیوع بیشتری داشته و تمایل به تشکیل در **برونش‌های اصلی** به صورت **مرکزی** دارد و در نهایت به غدد لنفاوی موضعی منتشر می‌شود ولیکن **دیرتر** از دیگر انواع بافت‌شناختی به **خارج از قفسه‌صدری** منتشر می‌گردد. ضایعات بزرگ می‌توانند **حفره** تشکیل بدهند. SCCهای خوب تمایزیافته نشان‌دهندهٔ **پل‌های بین‌سلولی** و **مرواریدهای کراتینی** (Keratin pearls) می‌باشند (شکل ۸-۴ و ۹-۴).

● **آدنوکارسینوم:** اگرچه آدنوکارسینوم معمولاً در نواحی محیطی ریه شایع است و در ارتباط با **اسکارهای محیطی ریه** می‌باشد (کارسینوم ناشی از



شکل ۱۰-۴. کارسینوم برونکوآلوئولار

اسکار)، اما ممکن است در نواحی مرکزی نیز ایجاد شود. هم اکنون تصور بر این است که اسکار، ثانویه به تومور ایجاد می‌گردد.

نکته : آدنوکارسینوم‌ها شایع‌ترین نوع سرطان ریه در زنان و افراد غیرسیگاری می‌باشند.

نکته : آدنوکارسینوم ریه **به کندی رشد می‌نماید و توده‌های کوچکتری** نسبت به سایر انواع به وجود می‌آورد. اما تمایل بیشتری برای **متاستاز گسترده در مراحل اولیه** دارد.

از نظر هیستولوژیک این تومورها به اشکال **آسینی، پاپیلاری و توپر** وجود دارند. پیش‌ساز شناخته شده آدنوکارسینوم‌های محیطی تحت عنوان **هیپرپلازی آدنوماتو آتیپیک** (AAH) می‌باشد. از نظر میکروسکوپی هیپرپلازی آدنوماتو آتیپیک به صورت **کانونی از پرولیفراسیون اپی‌تلیومی** با حدود کاملاً مشخص متشکل از سلول‌های مکعبی تا ستونی **شبیه سلول‌های کلارا یا پنوموسیت تیپ II** می‌باشد.

نکته : هیپرپلازی آدنوماتو آتیپیک، **منوکلونال** است و در بسیاری از انحرافات مولکولی با آدنوکارسینوم (**موتاسیون K-RAS**) مرتبط می‌باشد.

مثال: مرد ۴۵ ساله‌ای در محل اسکار قبلی ریوی در قسمت محیطی ریه، دچار ضایعه بدخیم شده است. احتمال کدام نوع بدخیمی را بیشتر می‌دانید؟
(پرانترنی ـ اسفند ۸۰)

الف) کارسینوم اسکواموس سل　　ب) کارسینوم با سلول درشت
ج) آدنوکارسینوم　　د) کارسینوم برنکوآلوئولار

پاسخ: ج

● **کارسینوم برونکوآلوئولار (BAC):** زیرگروهی از آدنوکارسینوم در نظر گرفته می‌شود. این نوع در **قسمت‌های محیطی ریه** دیده می‌شود و به صورت **ندول منفرد یا ندول‌های منتشر متعدد** که ممکن است به هم پیوسته و ایجاد **تراکم‌های شبه پنومونی** (Pneumonia-like Consolidation) نمایند، ظاهر می‌شود. ویژگی کلیدی کارسینوم برونکوآلوئولار، **رشد آن در امتداد ساختمان‌های قبلی و حفظ ساختار آلوئولی** است (شکل ۱۰-۴).

نکته: سلول‌های توموری به صورت یک لایه بر دیواره آلوئول‌ها رشد کرده و به صورت داربست عمل می‌کنند **(الگوی رشد لپیدیک).**

دو زیرگروه کارسینوم برونکوآلوئولار عبارتند از: ۱- **موسینی** با سلول‌های استوانه‌ای کشیده که دارای مقدار زیادی موسین سیتوپلاسمی و داخل آلوئولی است و ۲- **غیرموسینی**. **هیپرپلازی آدنوماتوآتیپیک** (AAH) که ابتدایی‌ترین ضایعه پیش‌ساز (آدنوم) می‌باشد می‌تواند به سمت **کارسینوم برونکوآلوئولار** و سپس **آدنوکارسینوم تهاجمی** پیشرفت کند.

نکته: سلول‌های منشأ کارسینوم‌های زیر عبارتند از:

۱ ـ **کارسینوم سلول سنگفرشی مرکزی** (سلول‌های متاپلاستیک سنگفرشی در برونش‌های بنیادی اصلی)

۲ ـ کارسینوم Small cell ریوی (سلول‌های نوروآندوکرین خودی [native])

جدول ۴-۴. مقایسه کارسینوم سلول کوچک ریه (SCLC) و کارسینوم سلول غیرکوچک ریه (NSCLC)

	SCLC	NSCLC
▣ هیستولوژی	سیتوپلاسم اندک؛ هسته‌های کوچک و هیپرکروماتیک با الگوی ظریف کروماتینی؛ هستک‌ها نامشخص؛ صفحات منتشر سلولی	سیتوپلاسم فراوان؛ هسته‌های پلئومورفیک با الگوی خشن کروماتینی؛ هستک‌ها اکثراً مشخص هستند؛ ساختمانی غده‌ای یا سنگفرشی
▣ مارکرهای نوروآندوکرین (به عنوان مثال، گرانول‌های با مرکز متراکم در میکروسکوپ الکترونی؛ بروز کروموگرانین، انولاز اختصاصی برای نورون و سیناپتوفیزین)	غالباً وجود دارد	اکثراً وجود ندارد
▣ مارکرهای اپی‌تلیومی (آنتی‌ژن غشاء اپی‌تلیومی، آنتی‌ژن کارسینوآمبریونیک، و فیلامان‌های سیتوکراتینی متوسط)	وجود دارد	وجود دارد
▣ موسین	وجود ندارد	در آدنوکارسینوم وجود دارد
▣ تولید هورمون پپتیدی	هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک، هورمون آنتی‌دیورتیک، پپتید آزادکننده گاسترین، کلسیتونین	پپتید مرتبط با هورمون پاراتیروئید (PTH-rP) در کارسینوم سلول سنگفرشی
▣ اختلالات ژن سرکوبگر تومور		
حذف 3P	>٪۹۰	>٪۸۰
موتاسیون در RB	~٪۹۰	~٪۲۰
موتاسیون P16 / CDKN2A	~٪۱۰	>٪۵۰
موتاسیون P53	>٪۹۰	>٪۵۰
▣ اختلالات انکوژن غالب		
موتاسیون K-RAS	نادر	٪۳۰ ~ (آدنوکارسینوم)
موتاسیون EGFR	وجود ندارد	٪۲۰~(آدنوکارسینوم‌ها، غیرسیگاری‌ها و زنان)
▣ پاسخ به شیمی‌درمانی و رادیوتراپی	اغلب پاسخ کامل ولی عود رخ می‌دهد	پاسخ کامل غیرشایع می‌باشد

۳ ـ آدنوکارسینوم‌های محیطی (سلول‌های بنیادی برونکوآلوئولی [BASCS]).

مثال: در رادیوگرافی ریه خانم ۵۰ ساله‌ای توموری با نمای رادیولوژیک مشابه پنومونی مشاهده می‌شود. در نمونه بیوپسی، سلول‌های تومورال به طور منظم و یک لایه در دیواره مجاری هوایی قرار گرفته‌اند، کدامیک از تومورهای زیر بیشتر مطرح می‌باشد؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۳)

الف) Carcinoid Tumor　ب) Adenocarcinoma

ج) Bronchioalveolar Carcinoma　د) Small Cell Carcinoma

پاسخ: ج

مثال: کدام یک از نئوپلاسم‌های زیر بیشتر به صورت گرفتاری محیطی ریه تظاهر می‌کند؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۱)

الف) کارسینوم سلول‌های کوچک　ب) کارسینوم سلول‌های سنگفرشی

ج) کارسینوم برونکوآلوئولار　د) تومور کارسینوئید

پاسخ: ج

مثال: خانمی ۴۰ ساله، غیرسیگاری به علت سرفه و تنگی نفس به پزشک مراجعه می‌نماید. در رادیوگرافی از قفسه سینه بیمار توموری محیطی به صورت ندول‌های کوچک منتشر و پیوسته با نمای Pneumonia-like consolidation مشاهده می‌گردد. مشخصات فوق با کدام یک از تومورهای ریه مطابقت دارد؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۴)

الف) Bronchioloalveolar carcinoma

ب) Squamous cell carcinoma

ج) Small cell carcinoma

د) Large cell carcinoma

پاسخ: الف

◉ **کارسینوم سلول بزرگ:** تومورهای اپی‌تلیال بدخیم تمایز یافته هستند که فاقد تظاهرات سیتولوژیک کارسینوم سلول‌های کوچک و تمایز غده‌ای یا سنگفرشی می‌باشند. سلول‌ها دارای هسته‌های بزرگ، هستک‌های برجسته و مقادیر متوسط سیتوپلاسم هستند. کارسینوم‌های سلول بزرگ احتمالاً آدنوکارسینوم یا تومور سلول سنگفرشی هستند که به علت تمایز نیافته بودن با میکروسکوپ نوری قابل تشخیص نمی‌باشند.

◉ **کارسینوم سلول کوچک ریه (SCLC):** کارسینوم سلول کوچک عموماً به شکل توده‌های مرکزی و خاکستری کم‌رنگ دیده می‌شوند و سریعاً غدد لنفاوی ناف ریه و مدیاستن را گرفتار می‌کنند. کارسینوم سلول کوچک ریه از سلول‌های توموری گرد یا هلالی، سیتوپلاسم اندک و کروماتین دانه‌دار ظریف تشکیل شده است؛ اغلب اشکال میتوزی دیده می‌شوند **(شکل ۱۱-۴)**.

علی‌رغم نام "کوچک" اندازه سلول‌های تومور SCLC دو برابر اندازه لنفوسیت‌های در حال استراحت می‌باشد. سلول‌های توموری شکننده بوده و نمونه‌های کوچک بیوپسی، اغلب قطعه‌قطعه شدن و تصاویر مصنوعی ناشی از فشردگی «Crush artifact» را نشان می‌دهند.

۱ ـ **SCLC از سلول‌های نوروآندوکرین ریه منشأ می‌گیرد و بنابراین تظاهرات آندوکرین دارد.**

۲ ـ SCLC سبب ایجاد **سندرم‌های پارانئوپلاستیک** مختلفی می‌شود.

۳ ـ **تومورهای آپیکال ریه را تومورهای پان کوست می‌نامند که غالباً موجب تخریب دنده‌های اول و دوم و گاه مهره‌های توراسیک می‌شوند.**

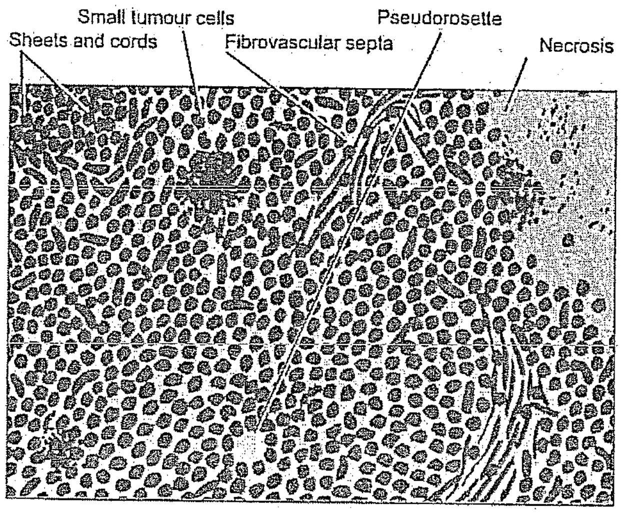
۴ ـ کانسرهای پیشرفتهٔ ریه اغلب به فضاهای پلور و پریکارد، گسترش یافته و منجر به افیوژن می‌گردند. همچنین ممکن است با تحت فشار قرار دادن ورید اجوف فوقانی، ایجاد **سندرم ورید اجوف** نمایند.

۵ ـ نئوپلاسم‌های قله‌ای ریه، می‌توانند با درگیر کردن شبکهٔ سمپاتیک بازویی یا گردنی منجر به **درد شدید در مسیر عصب اولنار و یا سندرم هورنر** گردند.

نکته: گرفتاری گره لنفی سوپراکلاویکولار (گره ویرشو) مهم بوده و مطرح‌کنندهٔ وجود یک تومور اولیه مخفی می‌باشد.

نکته: در میان کانسرهای ریه، NSCLCها پیش‌آگهی بهتری نسبت به SCLCها دارند.

۱۰-۳٪ از مبتلایان به سرطان ریه، سندرم‌های پارانئوپلاستیک مختلفی را بروز می‌دهند که عبارتند از: هیپرکلسمی (هورمون پاراتیروئید)، سندرم کوشینگ



شکل ۱۱-۴. کارسینوم Small cell ریه (SCLC)

(ACTH)، SIADH، سندرم میاستنیک، نوروپاتی محیطی، پلی‌میوزیت، کلابینگ، استئوآرتروپاتی ریوی هیپرتروفیک و تظاهرات هماتولوژیک از جمله ترومبوفلبیت مهاجر، آندوکاردیت غیرباکتریال و DIC.

هیپرکلسمی غالباً با SCC ریه و سندرم‌های هماتولوژیک با آدنوکارسینوم‌های ریوی دیده می‌شوند. بقیه سندرم‌ها بیشتر همراه با کانسرهای سلول کوچک دیده می‌شوند.

مثال: مرد ۶۵ ساله‌ای با ضعف، بیحالی و سرفه‌های مزمن تحت برونکوسکوپی قرار گرفته است. در برونکوسکوپی انفیلتراسیون تومورال در دیواره برونش اصلی چپ مشاهده و بیوپسی گردید و در بررسی پاتولوژیک، تومور از سلول‌های تیره و کوچک با سیتوپلاسم اندک و میتوزهای فراوان تشکیل شده بود. کدام یک از عبارات زیر در مورد این تومور درست است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۲)

الف) درمان اصلی این تومور جراحی است.
ب) سندرم‌های پارانئوپلاستیک گوناگون ایجاد می‌نمایند.
ج) این تومور رشد بطئی‌تر و متاستاز دیررس دارد
د) حساسیت این تومور به شیمی‌درمانی بسیار کم است

پاسخ: ب

مثال: در بیوپسی تومور ریه، صفحات سلولی متشکل از سلول‌های با هسته گرد تا دوکی شکل با کروماتین گرانولر و سیتوپلاسم کم و Crush artifact دیده می‌شود. این تومور به احتمال قوی عبارتست از: (دستیاری ـ اسفند ۸۵)

الف) Lymphoma
ب) Small cell carcinoma
ج) Adenocarcinoma
د) Leiomyosarcoma

پاسخ: ب

مثال: در مورد کارسینوم برونکوژنیک از نوع سلول‌های کوچک (Small Cell Carcinoma) کدام یافته شایع است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۶)

الف) در زمان تشخیص همراه با متاستاز است.
ب) پاسخ مناسب به درمان جراحی می‌دهد.
ج) با مصرف سیگار ارتباطی ندارد.
د) با ترشح PTH سبب هیپرکلسمی می‌گردد.

پاسخ: الف

مثال: در آقایی ۶۰ ساله با سابقه مصرف سیگار و سرفه مزمن، توده‌ای در قسمت میانی ریه تشخیص داده می‌شود. در بررسی میکروسکوپی، صفحاتی از سلول‌هایی با هسته‌های بزرگ گرد تا کشیده با سیتوپلاسم اندک همراه با نواحی نکروز و Crush artifact قابل توجه می‌باشد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۷)

الف) Small Cell Carcinoma
ب) Anaplastic Carcinoma
ج) Squamous Cell Carcinoma
د) Bronchioalveolar Carcinoma

پاسخ: الف

▣ **کارسینوئید برونشیال:** کارسینویید برونشیال یا تمایز نوروآندوکرین سلول‌های Kulchitsky در مخاط برونش مشخص می‌شود. این سلول‌ها دارای گرانول‌های مترشحهٔ عصبی در سیتوپلاسم خود می‌باشند و به‌ندرت هورمون فعال تولید می‌کنند. بیماری گاهی به‌صورت بخشی از سندرم MEN رخ می‌دهد. این نئوپلاسم‌ها اکثراً در سنین کمتری (میانگین ۴۰ سال) ایجاد می‌شوند و غالباً علاج‌پذیر هستند. تومورها اکثراً از برونش‌های اصلی منشأ یافته و به دو صورت رشد می‌کنند: ۱ـ به صورت توده داخل مجرایی کروی، پولیپی شکل و انسدادی و ۲ـ به صورت یک پلاک مخاطی نفوذکننده به دیوارهٔ برونش (Collar-botton lesion)

نکته: اگرچه ۱۵-۵٪ این تومورها در زمان مراجعه، به **غدد لنفاوی ناف ریه** متاستاز داده‌اند، اما متاستاز دوردست نادر است.

نکته: از نظر هیستولوژیکی، همانند همتای خود در روده، از **سلول‌های یکنواخت با هسته‌های گرد منظم و کروماتین فلفل نمکی (Salt and pepper)** تشکیل شده‌اند. اشکال میتوزی نادر و پلئومورفیسم اندک است.

نکته: گاهی تومورهای کارسینوئید برونشیال، دارای درجه میتوزی بالاتر، تنوع سیتولوژیک بیشتر و نکروز کانونی می‌باشند که اصطلاحاً به آنها **کارسینویید آتیپیک** گویند.

ضایعات پلور

▣ **افیوژن پلورال و پلوریت:** افیوژن پلورال می‌تواند **ترانسودا یا اگزودا** باشد. تجمع ترانسودا در فضای پلورال **هیدروتوراکس** نامیده می‌شود که **شایع‌ترین علت آن CHF است**. وجود **اگزودا** با غلظت پروتئین بیشتر از ۲/۹mg/dL و سلول التهابی، نشان‌دهندهٔ **پلوریت** می‌باشد.

۱ ـ **علل اصلی افیوژن پلورال اگزودایی عبارتند از: عفونت، سرطان، انفارکتوس ریوی و پلوریت ویروسی.**

۲ ـ **SLE، آرتریت روماتوئید، اورمی و جراحی توراسیک** نیز سبب افیوژن پلورال اگزودایی می‌شوند.

۳ ـ **وجود افیوژن پلورال اگزودایی در هر بیمار بالای ۴۰ سال**، بدون سابقهٔ بیماری تب‌دار، درد یا تست مثبت، توبرکولین مطرح کنندهٔ **احتمال سرطان** می‌باشد. این افیوژن‌ها مشخصاً زیاد بوده و اغلب **خونابه‌ای** هستند (پلوریت هموراژیک).

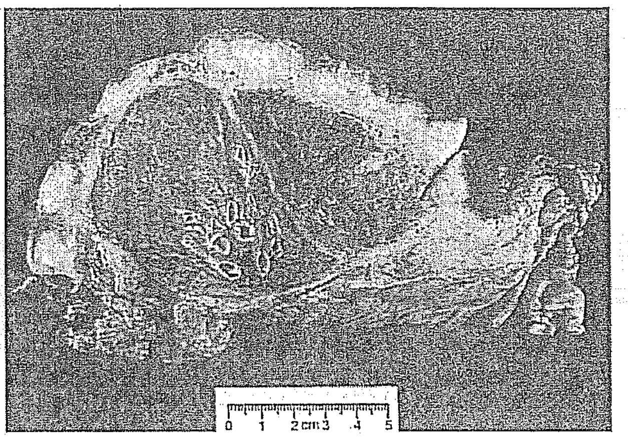
۴ ـ **ترانسوداها و اگزوداهای سروزی**، به هر علتی که ایجاد شوند، معمولاً بدون آنکه اثری از خود برجای بگذارند بهبود می‌یابند در حالی‌که **اگزوداهای فیبرینو، هموراژیک و چرکی** ممکن است ایجاد **چسبندگی و ضخیم شدگی پلور** کنند و یا **کلسیفیکاسیون** به‌جای بگذارند.

۵ ـ **هموتوراکس** بیانگر **تجمع خون کامل** (نه افیوژن خونی) در حفرهٔ پلورال می‌باشد که برخلاف افیوژن خونی، در این حالت خون در حفرهٔ پلورال لخته می‌شود. **هموتوراکس** اغلب به دنبال **پارگی آنوریسم آئورت اینتراتوراسیک** ایجاد شده یک عارضهٔ کشنده می‌باشد.

۶ ـ **شیلوتوراکس** تجمع پلورال مایع لنفی شیری حاوی میکروگلبول‌های لیپیدی است که دارای اهمیت زیادی می‌باشد زیرا معمولاً به علت انسداد مجاری لنفاوی اصلی در اثر یک **کانسر اینتراتوراسیک** (مانند لنفوم) روی می‌دهد.

▣ **مزوتلیوم بدخیم پردهٔ جنب:** مزوتلیوم با تماس شغلی با آزبست مرتبط است. **ترکیبی از مصرف سیگار و در معرض آزبست** بودن به مقدار زیادی ریسک کارسینوم برونکوژنیک را افزایش می‌دهد ولی سبب افزایش خطر پیدایش مزوتلیوم نمی‌گردد. پس از قطع تماس با آزبست، خطر ایجاد بیماری کاهش نمی‌یابد که این مسأله برخلاف سیگار می‌باشد (شکل ۱۲-۴).

❁ **مورفولوژی:** قبل از ایجاد مزوتلیوم، معمولاً فیبروز پلورال گسترده و تشکیل پلاک مشاهده می‌گردد، تکثیر سلول‌های مزوتلیومی سبب افیوژن پلورال می‌شود. مزوتلیومای بدخیم در ابتدا لوکالیزه بوده و با گذشت زمان منتشر می‌شود. در اتوپسی، ریهٔ مبتلا توسط یک لایهٔ سفت، زرد مایل به سفید



شکل ۱۲-۴. مزوتلیوم بدخیم

و گاه ژلاتینی احاطه شده است. متاستاز دوردست نادر است ولی تهاجم مستقیم به دیوارهٔ قفسهٔ سینه و یا بافت زیر پلور امکان دارد.

نکته : سلول‌های مزوتلیومی، دوفازی (Biphasic) هستند که هم سلول‌های پوشانندهٔ جنب و هم بافت فیبری زیر آن را بوجود می‌آورند.

نکته : مزوتلیوم‌ها دارای سه الگوی مورفولوژیک می‌باشند که عبارتند از:

۱ ـ سارکوماتوئید که غالباً از سلول‌های دوکی شکل شبه فیبروبلاست‌ها تشکیل شده است.

۲ ـ اپیتلیومی که در آن سلول‌های مکعبی، فضاهای توبولی و میکروسیتی را می‌پوشانند و در آن جوانه‌های پاپیلار کوچک همانند یک آدنوکارسینوم، دیده می‌شوند.

۳ ـ بی‌فازیک که شایع‌ترین الگو می‌باشد و دارای هر دو شکل سارکوماتویید و اپی‌تلیومی است.

ضایعات مجاری تنفسی فوقانی

▫ کارسینوم نازوفارنکس: این کارسینوم ارتباط قوی با EBV و نیز استعداد ژنتیکی دارد. از نظر هیستولوژیک شامل سه نوع می‌باشد: ۱ـ SCC، ۲ـ کارسینوم غیر کراتینیزان و ۳ـ کارسینوم تمایز نیافته.

نکته: کارسینوم تمایز نیافته شایع‌ترین نوع بوده و بیشترین ارتباط را با EBV دارد.

نکته : کارسینوم تمایز نیافته از سلول‌های بزرگ اپیتلیال بدون حاشیهٔ مشخص و دارای هسته‌های برجسته تشکیل شده است، در کارسینوم نازوفارنکس تکثیر فراوان لنفوسیت‌های بالغ دیده می‌شود.

مثال: کدام یک از ویروس‌های زیر در ایجاد کارسینوم نازوفارنکس نقش دارند؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۹)

الف) HPV ب) HSV

ج) EBV د) HIV

پاسخ: ج

▫ پاپیلوم لارنژیال: پاپیلوم لارنژیال یا پاپیلوم سنگفرشی حنجره یک نئوپلاسم خوش‌خیم است که اکثراً روی طناب‌های صوتی به شکل توده‌ای نرم و شبیه به تمشک با قطر کمتر از یک سانتی‌متر ایجاد می‌گردد.

نکته : از نظر هیستولوژیک، از برجستگی‌های متعدد انگشتی شکل باریک که دارای مرکز فیبری ـ عروقی و پوشش سنگفرشی مطبق تیپیک و معمولی است، تشکیل شده‌اند.

نکته : این ضایعات در بالغین منفرد و در اطفال معمولاً متعدد می‌باشند که به آنها Recurent respiratory papillomatosis (RRP) گفته می‌شود و عامل آن پاپیلوما ویروس ۶ و ۱۱ می‌باشد.

نکته : تزریق واکسن HPV در سنین باروری زنان از ابتلای آنها به HPV نوع ۶ و ۱۱ و ایجاد RRP در کودکان پیشگیری می‌کند.

▫ کارسینوم حنجره: شایع‌ترین علامت تومورهای حنجره، خشونت صدا می‌باشد. کارسینوم حنجره اغلب در مردان بالای ۴۰ سال روی می‌دهد و تقریباً در تمام موارد در افراد سیگاری دیده می‌شود.

نکته : ۹۵٪ از موارد کارسینوم‌های حنجره، SCC می‌باشند ولی ندرتاً ممکن است آدنوکارسینوم هم دیده شود.

نکته : کارسینوم حنجره معمولاً در ۷۵-۶۰٪ موارد بر روی طنابهای صوتی ایجاد می‌شود (تومورهای گلوتیک) ولی گاهی ممکن است از بالای طناب‌های صوتی (سوپراگلوتیک؛ ۴۰-۲۵٪) و یا از پایین آنها (ساب‌گلوتیک؛ کمتر از ۵٪) منشأ گرفته باشد.

نکته : SCC حنجره به شکل ضایعات In-situ ظاهر شده و سپس به پلاک‌های چروکیده، خاکستری و مرواریدی تبدیل شده و نهایتاً به شکل زخمی و قارچی شکل در می‌آیند.

یادداشت

۵

کلیه و دستگاه ادراری

آنالیز آماری سؤالات فصل ۵

- درصد سؤالات فصل ۵ در ۱۵ سال اخیر: ۶/۳٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):
۱- مشخصات پاتولوژیک انواع گلومرولونفریت‌ها، ۲- IgA نفروپاتی، ۳- گلومرولونفریت مزمن، ۴- پیلونفریت، ۵- نفرواسکلروز خوش‌خیم و بدخیم

سندرم نفروتیک

یک مجموعهٔ بالینی متشکل از موارد زیر است:

۱ ـ پروتئینوری شدید به میزان ۳/۵ گرم یا بیشتر در روز در بالغین

۲ ـ ادم منتشر یا ژنرالیزه: شایع‌ترین علامت بالینی مشاهده شده است.

۳ ـ هیپوآلبومینمی: سطح آلبومین پلاسما کمتر از ۳ گرم در دسی‌لیتر

۴ ـ هیپرلیپیدمی و لیپیدوری

نکته : در آغاز بیماری معمولاً ازوتمی، هماچوری یا هیپرتانسیون وجود ندارد.

نکته : **اولین اتفاق در سندرم نفروتیک اختلال در دیوارهٔ مویرگ‌های گلومرولی** می‌باشد که سبب **افزایش نفوذپذیری نسبت به پروتئین‌های پلاسما** می‌شود.

نکته : سندرم نفروتیک در کودکان ۱ تا ۷ سال اغلب به علت **یک اختلال اولیهٔ کلیوی** ایجاد می‌گردد ولی در بزرگسالان **معمولاً با یک بیماری سیستمیک** همراه می‌باشد.

نکته : **شایع‌ترین علل سیستمیک** سندرم نفروتیک شامل **SLE، دیابت و آمیلوئیدوز** می‌باشند.

نکته : مهمترین ضایعات گلومرولی اولیهٔ ایجادکنندهٔ سندرم نفروتیک، **بیماری تغییر اندک (MCD)** (اغلب در کودکان) و **گلومرولواسکلروز قطعه‌ای کانونی** (معمولاً در بزرگسالان) هستند.

▣ **بیماری تغییر اندک (Minimal change) یا نفروز لیپوئید:** این اختلال تقریباً خوش‌خیم شایع‌ترین علت سندرم نفروتیک در کودکان است. این بیماری با گلومرول‌هایی مشخص می‌گردد که در زیر میکروسکوپ نوری ظاهراً طبیعی به نظر می‌رسند، اما در میکروسکوپ الکترونی، از بین رفتن منتشر استطاله‌های پایی پودوسیت‌ها (Podocyte foot processe) مشاهده می‌شود. اگرچه این اختلال در هر سنی ممکن است بوجود آید، شایع‌ترین موارد در سنین ۷-۱ سالگی مشاهده می‌گردد.

◉ **پاتوژنز:** علت بیماری کاملاً مشخص نمی‌باشد. شواهد اخیر نشان‌دهنده آن است که علت ایجاد آن، **اختلال در سلول‌های T** است. با مکانیسم‌هایی که کاملاً مشخص نشده است، T-cellها، فاکتوری را آزاد می‌کنند که سبب صدمه به پودوسیت‌ها و از دست‌رفتن زواید پا مانند آنها می‌گردد.

◉ **مورفولوژی:** از نظر مورفولوژیک، گلومرول‌ها در زیر میکروسکوپ نوری، **ظاهر طبیعی دارند و سلول‌های توبول پروگزیمال، حاوی چربی و قطرات پروتئین فراوان می‌باشند.** حتی در زیر میکروسکوپ الکترونی نیز GBM، طبیعی به نظر می‌رسد و تنها اختلال موجود، **از بین رفتن زواید پایی** (Foot process) پودوسیت‌ها، می‌باشد.

◉ **سیر بالینی: این بیماری با ایجاد تدریجی سندرم نفروتیک در کودکی که از سایر جهات سالم است مشخص می‌گردد. افزایش فشار خون وجود ندارد و معمولاً عملکرد کلیوی طبیعی می‌باشد.** پروتئین اوری معمولاً انتخابی و همراه با از دست رفتن پلی‌آنیون گلومرولی (بار منفی) و وجود دیواره مویرگی بسیار نفوذپذیر است. **هیچ مدرکی دال بر وجود یک کمپلکس ایمنی یا آنتی‌بادی ضد GBM وجود ندارد** اما تغییرات موجود در سلول‌های اپی‌تلیومی گلومرولی، آشکارا نشان‌دهندهٔ **آسیب اولیه سلولی اپی‌تلیومی** هستند.

نکته : پروتئین‌اوری محدود به **پروتئین‌های کوچک سرم عمدتاً آلبومین (پروتئین اوری انتخابی)** می‌باشد.

نکته : پیش‌آگهی این بیماری در اطفال خوب است. **بیشتر از ۹۰٪** بیماران به یک دوره کوتاه درمان با **کورتیکواستروئید** پاسخ می‌دهند.

نکته : وجه تشخیص نفروز لیپویید، **پاسخ به درمان** می‌باشد. بزرگسالان نیز به درمان با استروئید پاسخ می‌دهند ولی در آنها عود بیشتر رخ می‌دهد.

نکته : **جواب عالی به درمان با کورتون مهمترین مشخصه این بیماری است.**

مثال: **پسربچه ۵ ساله‌ای را به علت ورم منتشر به درمانگاه آورده‌اند. در آزمایشگاه مشخص شد پروتئین ۲۴ ساعته دفع شده در ادرار حدود ۵ گرم می‌باشد. کدام یک از تغییرات زیر در بررسی کلیه وی محتمل‌تر است؟** (پرانترنی ـ اسفند ۷۹)

الف) نمای گلومرول‌ها در میکروسکوپ نوری طبیعی است.
ب) افزایش ضخامت غشاء پایه گلومرولی وجود دارد.
ج) سلول‌های مزانژیال در گلومرول‌ها افزایش یافته‌اند.
د) افزایش سلولاریته گلومرولی و ارتشاح نوتروفیل وجود دارد.

پاسخ: الف

مثال: **کودکی ۷ ساله به علت ادم شدید در بیمارستان بستری شده است.** سابقهٔ بیماری از سه سال قبل ذکر می‌شود که با مصرف ترکیبات استروئیدی بهبودی داشته است. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۷)

الف) گلومرولوپاتی مامبرانو
ب) گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو
ج) نفروز لیپوئیدی
د) گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال

پاسخ: ج

▣ **گلومرولواسکلروز قطعه‌ای کانونی[1] (FSG):** از نظر هیستولوژیک **با اسکلروز بعضی و نه همهٔ گلومرول‌ها و درگیری فقط قسمتی از هر گلومرول** مشخص می‌شود. غالباً همراه با سندرم نفروتیک است و پنج علت دارد:

۱ ـ عفونت با HIV و اعتیاد به هروئین (نفروپاتی معتادان به هروئین)

۲ ـ به صورت یک اتفاق ثانویه در سایر انواع گلومرولونفریت (مثل IgA نفروپاتی)

۳ ـ به صورت عدم تطابق متعاقب از دست رفتن نفرون‌ها

۴ ـ به شکل ارثی مادرزادی ناشی از موتاسیون در ژن‌های سیتواسکلت، که در پودوسیت‌ها بروز می‌کند.

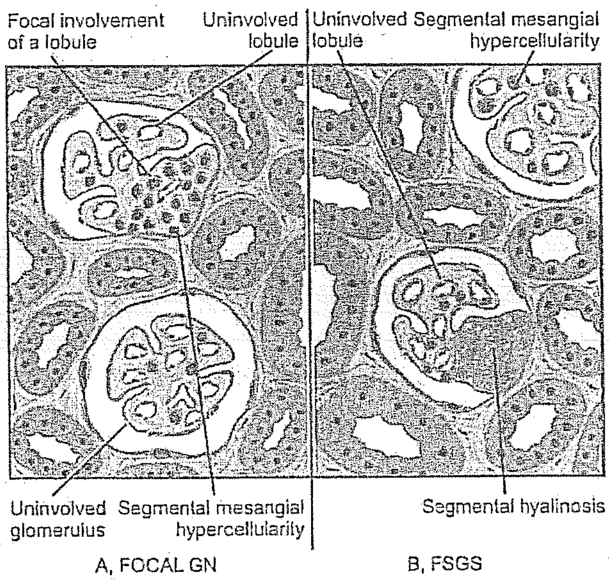
۵ ـ به صورت یک بیماری اولیه

نکته : وجود **IgM و پروتئین‌های کمپلمان** در ضایعات FGS، احتمالاً ناشی از به دام افتادن غیراختصاصی آنها در گلومرول‌های آسیب دیده می‌باشد.

◉ **مورفولوژی:** در ابتدا فقط **گلومرول‌های ژوکستا گلومرولار** مبتلا می‌شوند و سایر گلومرول‌ها سالم هستند **(گرفتاری کانونی)**، همچنین برخی از کلافه‌های داخل یک گلومرول گرفتار شده و بقیه آنها دست نخورده باقی می‌مانند **(گرفتاری قطعه‌ای)**. بنابراین **گرفتاری کانونی و قطعه‌ای** هر دو دیده می‌شوند. از نظر مورفولوژیک، در گلومرول‌های گرفتار، **افزایش ماتریکس مزانژیال، انسداد مجرای مویرگی، رسوب هیالن (هیالینوز) و قطرات لیپید**، مشاهده می‌گردند.

نکته : در زیر میکروسکوپ ایمنوفلوئورسانس، **رسوب IgM و کمپلمان** در فضاهای هیالینوز، مشاهده می‌گردند (شکل ۱-۵).

1- Focal and segmental glomerulosclerosis



شکل ۱-۵. قسمت A) گلومرولونفریت Focal، قسمت B) گلومرولونفریت Focal and segmental (FSGS)

نکته: در زیر میکروسکوپ الکترونی، پودوسیت‌ها زواید پایی خود را از دست می‌دهند (مثل MCD).

یکی از انواع مورفولوژیک به نام گلومرولوپاتی کلاپس کننده، به صورت شایع گزارش شده است. این حالت با کلاپس کل کلافه مویرگی و هیپرپلازی پودوسیت‌ها مشخص می‌گردد. این شکل بیماری، شدت بیشتری داشته و ممکن است ایدیوپاتیک یا مرتبط با عفونت HIV یا سمیت دارویی باشد. پیش‌آگهی این بیماری، بسیار بد است.

مثال: کدام یک از اختلالات گلومرولی زیر در بیماران مبتلا به ایدز بیشتر دیده می‌شود؟ (دستیاری - اسفند ۸۲)

الف) گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو ب) گلومرولونفریت غشایی

ج) گلومرولو اسکلروز فوکال و سگمنتال د) گلومرولو نفریت سریعاً پیش رونده

پاسخ: ج

مثال: مرد ۴۰ ساله‌ای به علت ورم اندام تحتانی مراجعه نموده است. در بررسی‌ها پروتئین ادرار نه گرم در ۲۴ ساعت است. در بررسی ایمونوفلورانس بیوپسی کلیه رسوب غیراختصاصی IgM در یک گلومرول دیده شد. در میکروسکوپ نوری از ۱۵ گلومرول موجود در بافت کلیه، اسکلروز سگمنتال در دو گلومرول مشهود بود. در بقیه گلومرول‌ها تغییر مورفولوژیک خاصی دیده نشد. کدام یک از مکانیسم‌های زیر در ایجاد این ضایعه محتمل‌تر است؟ (دستیاری - بهمن ۸۹)

الف) رسوب کمپلکس ایمنی درفضای زیر آندوتلیال غشای پایه گلومرولی

ب) آسیب منتشر سلول‌های آندوتلیال گلومرولی

ج) رسوب ایمونوگلوبولین زیر سلول‌های اپی‌تلیال بر سطح غشای پایه گلومرولی

د) آسیب سلول‌های اپی‌تلیال احشایی گلومرولی

پاسخ: د

■ **گلومرولونفریت مامبرانو (Membranous GN):** این گلومرولونفریت با پیشرفت آهسته، در ۵۰-۳۰ سالگی بیشترین شیوع را دارد و از نظر مورفولوژیک با وجود رسوبات ساب‌اپیتلیال محتوی ایمونوگلوبولین در طول غشاء پایه گلومرول مشخص می‌شود. اوایل ممکن است با میکروسکوپ نوری نمای گلومرول‌ها طبیعی باشد، اما در موارد پیشرفته ضخیم‌شدن منتشر دیواره مویرگی مشخص است.

● اتیولوژی: بیماری در ۸۵٪ موارد به صورت ایدیوپاتیک می‌باشد در سایر موارد با بیماری‌های ثانویه‌ای مشاهده می‌شود که عبارتند از: ۱- عفونت (هپاتیت B مزمن، سیفیلیس، شیستوزومیازیس و مالاریا)، ۲- تومورهای بدخیم (ریه، کولون و ملانوم)، ۳- SLE و سایر بیماری‌های اتوایمیون، ۴- تماس با طلا یا جیوه، ۵- داروها (پنی‌سیلامین، کاپتوپریل و عوامل ضد التهاب غیراستروییدی).

آنتی‌بادی‌های تولید شده با آنتی‌ژن‌هایی که در GBM قرار دارند، واکنش داده و باعث ایجاد رسوبات گرانولر (تشکیل کمپلکس درجا) و پروتئینوری بدون التهاب می‌شوند. نفروپاتی مامبرانوی ایدیوپاتیک در انسان‌ها یک بیماری اتوایمیون در نظر گرفته می‌شود که در اثر آنتی بادی تولید شده بر ضد اتوآنتی‌ژن کلیوی نامشخص ایجاد می‌شود.

● مورفولوژی: در میکروسکوپ نوری ضخیم‌شدگی منتشر GBM مشاهده می‌گردد. در میکروسکوپ الکترونی افزایش آشکار ضخامت GBM به علت رسوبات زیر اپیتلیال است که نمای «گنبد و سوزن» (Spike and dome pattern) ایجاد می‌نمایند. پودوسیت‌ها، زواید پایی خود را از دست می‌دهند و با پیشرفت بیماری گلومرول‌ها اسکلروزه می‌شوند. میکروسکوپ فلوئورسانس رسوب مشخص گرانولر از ایمنوگلوبولین‌ها و کمپلمان را در کنار GBM نشان می‌دهد (شکل ۲-۵).

● سیر بالینی: علائم اولیه معمولاً بدون سابقه قبلی با ایجاد بی‌سر و صدای سندرم نفروتیک تظاهر می‌یابد. پروتئینوری در این بیماران برخلاف گلومرولونفریت Minimal change، غیرانتخابی بوده و به درمان با کورتیکواستروئیدها پاسخ نمی‌دهد. گلوبولین‌ها و مولکول‌های کوچکتر آلبومین، از ادرار دفع می‌شوند. MGN اغلب یک سیر طولانی و بی‌سروصدا و غیرقابل پیش‌بینی دارد. ۴۰٪ بیماران در طی ۲۰-۲ سال دچار نارسایی کلیه می‌شوند.

مثال: در شرح تغییرات گلومرولی مشاهده شده با میکروسکوپ نوری و فلوئورسانس در گزارش پاتولوژی بیمار با سندرم نفروتیک موارد زیر ذکر شده است. (دستیاری - اسفند ۷۷)

Diffuse thickening of glomerular basement memberane with spike and dome pattern. Granular IgG and C3 along glomerular basement membrane

تشخیص کدام نوع از گلومرولونفریت‌ها برای چنین ضایعه‌ای مناسبتر است؟

الف) Membranous GN ب) Membranoproliferative GN

ج) Diffuse Proliferative د) Mesangial Proliferative

پاسخ: الف

مثال: در کدام یک از گلومرولونفریت‌ها رسوب حاوی ایمونوگلوبولین، زیر اپیتلیوم در طول GBM (غشای پایه گلومرولی) به طور غالب دیده می‌شود؟ (پرانترنی - شهریور ۸۲)

الف) Membranous GN

ب) Focal and segmental Glomerulosclerosis

ج) Membranoproliferative GN

د) Minimal change disease

پاسخ: الف

مثال: در بررسی میکروسکوپ نوری بیوپسی کلیه خانمی با علائم سندرم نفروتیک، ضخیم‌شدن منتشر غشاء پایه همراه با Spike دیده می‌شود. اگر بررسی ایمنوفلوئورسانس انجام شود، رسوب کدامیک از ترکیبات زیر در محل مربوطه تشخیصی است؟ (پرانترنی - مرداد ۸۸)

الف) IgG، غشاء پایه به صورت گرانولر

ب) C3 (کمپلمان)، غشاء پایه به صورت خطی

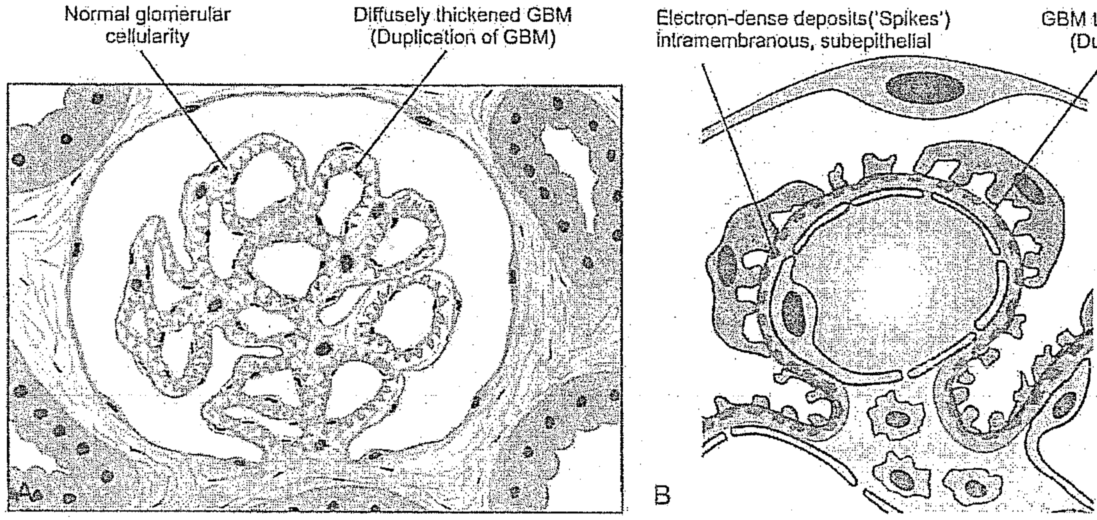
ج) IgA، غشاء پایه به صورت خطی

د) IgM، مزانژیال به صورت گرانولر

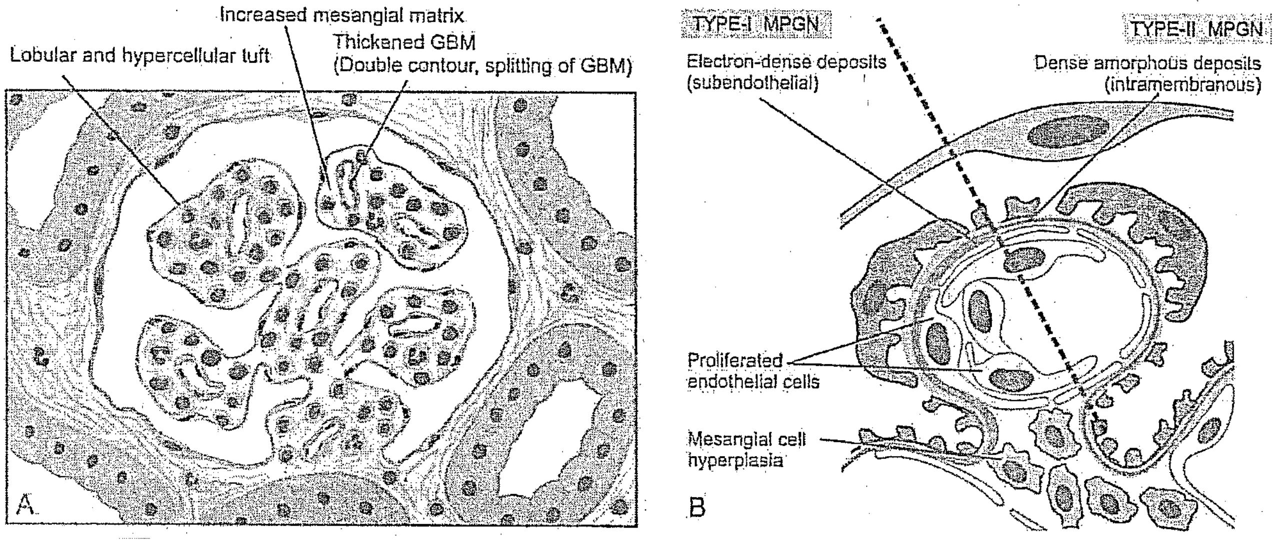
پاسخ: الف

■ **گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو (MPGN):** گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو از نظر هیستولوژیک با تغییراتی در غشاء پایه، مزانژیوم و تکثیر سلول‌های گلومرولی مشخص می‌شود. این بیماری مسئول ۱۰-۵٪ از موارد سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک در کودکان و بالغین می‌باشد.

● مورفولوژی: زیر میکروسکوپ نوری، هر دو نوع شبیه به هم به نظر می‌رسند. گلومرول‌ها بزرگ شده‌اند و پرولیفراسیون سلول‌های مزانژیومی به همراه انفیلتراسیون لکوسیتی را نشان می‌دهند. این گلومرول‌ها ظاهری لبولر دارند. GBM ضخیم شده است و دیواره مویرگ گلومرولی اغلب نمای



شکل ۲-۵. گلومرولونفریت مامبرانو. شکل A) نمای میکروسکوپ نوری: به ضخیم‌شدگی منتشر GBM توجه کنید. شکل B) نمای میکروسکوپ الکترونی: به نمای Spike and dome توجه نمائید.



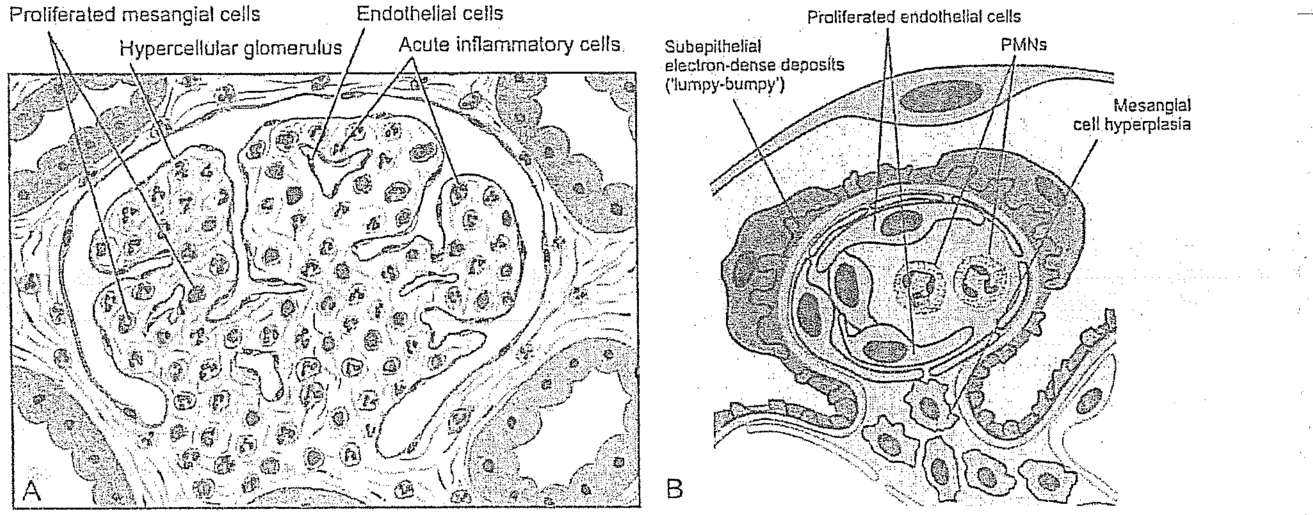
شکل ۳-۵. گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو. شکل A) نمای میکروسکوپ نوری: پرولیفراسیون سلول‌های مزانژیومی به همراه انفیلتراسیون لکوسیتی را نشان می‌دهد. گلومرول‌ها ظاهری لبولر دارند. شکل B) نمای میکروسکوپ الکترونی

Double contour یا "Tram track" را نشان می‌دهد که در **رنگ‌آمیزی نقره یا PAS** مشخص‌تر است.

۱ ـ MPGN **نوع I** با رسوب **الکترون ـ دنس ساب آندوتلیال** مشخص می‌گردد. در میکروسکوپ ایمنوفلوئورسانس **رسوب گرانولر C_3 و IgG و اجزای اولیه کمپلمان** (C_{1q}, C_4) غالباً وجود دارند که مطرح‌کننده یک پاتوژنز کمپلکس ایمنی هستند.

۲ ـ در MPGN **نوع II** لامینا دنسا و فضای ساب اندوتلیال GBM به یک ساختار به **شدت الکترون ـ دنس نواری شکل و نامنظم** تغییر یافته است که به رسوب ماده متراکمی با منشاء ناشناخته در GBM مربوط می‌شود و منجر به **بیماری رسوب متراکم** (Dense-deposit disease) می‌گردد. C_3 به صورت کانون‌های خطی قطعه‌ای و چاق نامنظم در **غشاء پایه و مزانژیوم**، دیده می‌شود. IgG معمولاً **وجود ندارد** و اجزای اولیه کمپلمان (C_4, C_{1q}) نیز مشاهده نمی‌شوند (شکل ۳-۵).

● **پاتوژنز**: اغلب موارد نوع MPGN I ظاهراً ناشی از کمپلکس‌های ایمنی در گردش (در اثر بیماری سرم مزمن) می‌باشند، لیکن آنتی‌ژن مسؤول، شناخته نشده است. **نوع I به همراه آنتی‌ژنمی هپاتیت B، C، SLE، شانت‌های دهلیزی ـ بطنی عفونی و عفونت‌های خارج کلیوی رخ می‌دهد. در مورد پاتوژنز نوع II (بیماری رسوب متراکم) نیز اطلاعات کمی وجود دارد.** به نظر می‌آید که اختلال اصلی شامل **فعالیت بیش از اندازهٔ کمپلمان** در اثر مکانیسم‌های متعدد (به غیر از آنتی‌بادی‌ها) باشد. بعضی از بیماران دارای یک اتوآنتی‌بادی بر ضد C3 Convertase می‌باشند که **فاکتور نفریتیک C3** نامیده می‌شود. عقیده بر این است که این آنتی‌بادی باعث تثبیت آنزیم و شکسته شدن کنترل نشدهٔ C3 و فعال‌سازی مسیر فرعی کمپلمان شود. **موتاسیون ژن فاکتور H (پروتئین تنظیم کنندهٔ کمپلمان)** در بعضی بیماران توصیف شده است. هیپوکمپلمانمی که در نوع II آشکارتر است، می‌تواند وابسته به افزایش مصرف C_3 و یا کاهش ساخت C_3 به وسیله کبد باشد.



شکل ۴-۵. گلومرولونفریت بعد از عفونت استرپتوکوکی. شکل A) نمای میکروسکوپ نوری، شکل B) نمای میکروسکوپ الکترونی

◉ **سیر بالینی:** **سندرم نفروتیک مهمترین علامت بیماری است (۵۰٪ موارد).** هرچند که MPGN ممکن است **به‌صورت نفریت حاد یا پروتئینوری خفیف** ایجاد شود. پیش‌آگهی MPGN ضعیف می‌باشد. بیماری رسوب متراکم پیش‌آگهی بدتری دارد و در دریافت‌کننده‌های پیوند **تمایل به عود** مشاهده می‌گردد.

نکته: بسیاری از انواع گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو که ایدیوپاتیک نامیده می‌شوند، احتمالاً با هپاتیت C و کرایوگلوبولینمی مرتبط با آن همراه می‌باشند (۱۰۰٪ امتحانی).

مثال: بیماری به علت تورم در انتهاها مراجعه نموده است در آزمایشات به عمل آمده پروتئینوری حدود ۴gr/24h و هماتوری میکروسکوپی و در بررسی با میکروسکوپ فلوئورسانس فقط رسوب C_3 به صورت نامنظم گرانولر در غشاء پایه و مزانژیوم مشاهده شد. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟ (دستیاری ـ اسفند ۷۸)

الف) گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو نوع II

ب) گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو نوع I

ج) گلومرولونفریت مزانژیال

د) گلومرولونفریت مامبرانو

پاسخ: الف

مثال: بیماری ۲ گرم پروتئین در ۲۴ ساعت دفع می‌کند و کراتی‌نین سرم وی دو برابر شده است. در بیوپسی کلیه، تکثیر سلول‌های مزانژیال و بارز شدن نمای لوبولی گلومرول دیده می‌شود. دیوار مویرگ گلومرولی دو جداره (Tram Track) شده است. در میکروسکوپی ایمونوفلورسانس رسوب C3 بدون IgG در غشاء و مزانژیوم وجود دارد. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟ (دستیاری ـ اردیبهشت ۸۴)

الف) گلومرولونفریت مامبرانوس (MGN)

ب) گلومرولونفریت مامبرانوپرولیفراتیو (MPGN)

ج) گلومرولواسکلروز فوکال و سگمنتال (FSGS)

د) گلومرولونفریت متعاقب عفونت استرپتوکوک (PSGN)

پاسخ: ب

سندرم نفریتیک

این سندرم با شروع حاد علایم زیر مشخص می‌گردد:

۱ ـ هماچوری همراه با RBC دیس مورفیک و کست هموگلوبین در ادرار

۲ ـ درجاتی از الیگوری و ازوتمی

۳ ـ هیپرتانسیون

ممکن است مقداری پروتئینوری و یا ادم مشاهده شود که معمولاً در حد سندرم نفروتیک نمی‌باشد. ضایعات مسبب این سندرم با پرولیفراسیون سلول‌های گلومرولی و انفیلتراسیون لکوسیتی همراه می‌باشند. این سندرم ممکن است توسط اختلالات سیستمیک مانند SLE یا به صورت بیماری گلومرولی اولیه ایجاد گردد (گلومرولونفریت حاد بعد از عفونت).

◙ **گلومرولونفریت حاد بعد از عفونت (GN به دنبال عفونت استرپتوکوکی):** گلومرولونفریت پرولیفراتیو منتشر (PGN)، در اثر **کمپلکس ایمنی** ایجاد می‌شود و آنتی‌ژن مسؤول، ممکن است **آندوژن یا اگزوژن** باشد. PSGN معمولاً ۱ تا ۴ هفته بعد از بهبود **عفونت استرپتوکوکی گروه A** ایجاد می‌شود. به غیر از استرپتوکوک، عفونت‌های پنوموکوکی و استافیلوکوکی و برخی بیماری‌های ویروسی مثل اوریون، سرخک، آبله‌مرغان و هپاتیت B و C نیز می‌توانند سبب ایجاد GN پرولیفراتیو منتشر شوند. **آنتی‌ژن‌های اندوژن نیز می‌توانند GN پرولیفراتیو ایجاد کنند (مانند آنچه در SLE روی می‌دهد).** ولی الگوی شایع‌تر عبارت است از: **نفروپاتی مامبرانو بدون فراوانی نوتروفیلی تیپیک مشخصهٔ GN بعد از استرپتوکوکی.**

PSGN حاد توسط رسوب کمپلکس‌های ایمنی ایجاد شده و بنابراین هیپوکمپلمانی و رسوبات گرانولی IgG و کمپلمان بر روی GBM، نمای تیپیک آن را تشکیل می‌دهند. مطالعات حاکی از این است که C_3 **قبل از IgG بر GBM** رسوب می‌کند؛ بنابراین آسیب اولیه ممکن است به علت فعال‌شدن کمپلمان باشد.

◉ **مورفولوژی:** مشخص‌ترین یافته در میکروسکوپ نوری، افزایش نسبتاً یکنواخت سلولاریته در تمام گلومرول‌ها می‌باشد. افزایش سلولاریته، غالباً به دلیل پرولیفراسیون و تورم سلول‌های آندوتلیال و مزانژیال و انفیلتراسیون نوتروفیلی ـ منوسیتی می‌باشد (شکل ۴-۵).

نکته: در میکروسکوپ الکترونی، کمپلکس‌های ایمنی به شکل برآمدگی‌های ساب آندوتلیال، داخل غشایی و به‌طور شایع‌تر ساب اپیتلیال در GBM دیده می‌شوند.

نکته: در میکروسکوپ ایمونوفلوئورسانس، رسوبات IgG و کمپلمان مشاهده می‌گردند که اغلب بعد از ۲ ماه از بین می‌روند.

◙ **IgA نفروپاتی (بیماری برگر):** این بیماری غالباً کودکان و بالغین جوان را گرفتار می‌کند و با یک دوره هماچوری آشکار که ۲-۱ روز بعد از عفونت غیراختصاصی مجاری تنفسی فوقانی رخ می‌دهد، مشخص می‌شود. نفروپاتی IgA (بیماری برگر) یکی از شایع‌ترین علل هماچوری میکروسکوپی یا آشکار راجعه است و شایع‌ترین بیماری گلومرولی در جهان می‌باشد که با بیوپسی تشخیص داده می‌شود. علامت اصلی پاتوژنز، رسوب IgA در مزانژیوم است. برخی از دانشمندان، IgA نفروپاتی را واریانی از پورپورای هنوخ شوئن‌لاین می‌دانند که اغلب با رسوب IgA در مزانژیوم مشخص می‌گردد. در مقایسه با نفروپاتی IgA که تنها یک اختلال کلیوی است، پورپورای هنوخ‌شوئن‌لاین یک

سندرم سیستمیک می‌باشد که با گرفتاری پوست (راش پورپوریک)، دستگاه گوارش (درد شکم)، مفاصل (آرتریت) و کلیه‌ها مشخص می‌شود.

● پاتوژنز: سطح IgA سرم، در مبتلایان به نفروپاتی IgA افزایش می‌یابد. شواهد بسیاری نشان می‌دهد که IgA نفروپاتی با اختلال در تولید و پاکسازی IgA مرتبط می‌باشد. IgA ایمونوگلبولین اصلی ترشحات مخاطی است و در ۵۰٪ مبتلایان به IgA نفروپاتی افزایش می‌یابد. در این بیماران افزایش تولید IgA در مغز استخوان وجود دارد. مطالعات جدید همچنین حاکی از این است که اختلال در گلیکوزیلاسیون ایمونوگلبولین IgA سبب کاهش کلیرانس پلاسمایی آن شده و بنابراین رسوب IgA در مزانژیوم را، تسهیل می‌کند.

نکته: ژنتیک در این بیماری نقش دارد و بیماری در بعضی جمعیت‌ها با فنوتیپ‌های HLA و کمپلمان مشخص، شایع‌تر است.

نکته: نفروپاتی IgA در مبتلایان به بیماری سلیاک و بیماران کبدی که دچار اختلال پاکسازی کبدی - صفراوی هستند شایع‌تر می‌باشد (IgA ثانویه).

● مورفولوژی: از نظر هیستولوژیک، گلومرول‌ها ممکن است طبیعی باشند یا دچار گلومرولونفریت فوکال، مزانژیو پرولیفراتیو یا به ندرت هلالی گردند.

نکته: در تصویر ایمونوفلورسانس رسوب مزانژیومی IgA غالباً همراه با C3، پروپردین و مقادیر کمتری از IgG یا IgM مشاهده می‌شود (شکل ۵-۵).

نکته: اجزاء اولیهٔ کمپلمان، غالباً یافت نمی‌شوند.

در میکروسکوپ الکترونی رسوبات متراکم در مزانژیوم مشاهده می‌شوند. در تعداد کمی از موارد، ممکن است رسوبات به فضای ساب اندوتلیال مجاور دیواره‌های مویرگی گسترش یابند (معمولاً در موارد همراه با پرولیفراسیون فوکال).

● سیر بالینی: این بیماری کودکان و بالغین جوان را مبتلا می‌کند. بیش از نیمی از بیماران با هماچوری آشکار پس از عفونت تنفسی یا با شیوع کمتر بعد از عفونت گوارشی یا ادراری، تظاهر می‌یابند. ۴۰-۳۰٪ مبتلایان دارای هماچوری میکروسکوپی با یا بدون پروتئینوری می‌باشند و ۱۰-۵٪ به سمت سندرم نفریتیک حاد تیپیک، پیشرفت می‌کنند. هماچوری معمولاً چند روز طول کشیده و سپس فروکش می‌کند و فقط هر چند ماه یک بار عود می‌کند. سیر بیماری بسیار متغیر است؛ بسیاری از بیماران دهها سال کلیه خود را حفظ می‌کنند.

نکته: پیشرفت آهسته به سمت نارسایی مزمن کلیه در ۵۰-۲۵٪ موارد دیده می‌شود.

مثال: از نظر یافته‌های پاتولوژی در میکروسکوپ نوری و فلوئورسانس کدام یک از موارد زیر با IgA Nephropathy شباهت بیشتری دارد؟

(پرانترنی - اسفند ۷۸)

الف) Wegner's Granulomatosis ب) Henoch Schonlein Purpura

ج) Chronic HBV Infection د) Diabetic Nephropathy

پاسخ: ب

مثال: مرد ۲۵ ساله‌ای با هماچوری میکروسکوپیک و آشکار راجعه مراجعه نموده است. کدامیک از بیماری‌های گلومرولی زیر در این بیمار محتمل‌تر است؟

(پرانترنی - شهریور ۸۱)

الف) نفروپاتی ممبرانو

ب) گلومرولونفریت مزمن

ج) بیماری تغییر اندک (Minimal change dis)

د) نفروپاتی IgA

پاسخ: د

مثال: پسربچه ۱۲ ساله‌ای به دنبال بروز علائم غیراختصاصی عفونت تنفسی فوقانی دچار هماچوری به مدت چند روز شده است، که هر چند ماه یک بار عود می‌نماید. تمامی موارد زیر از خصوصیات این بیماری می‌باشد. بجز:

(پرانترنی - اسفند ۸۳)

الف) علامت اصلی در کلیه، رسوب IgA در مزانژیوم است.

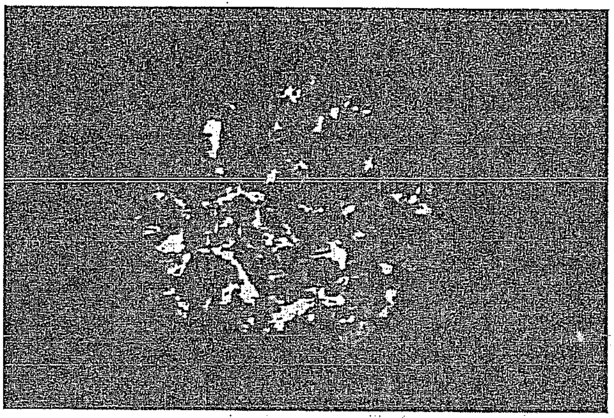
ب) در بیمار مبتلا به سلیاک نیز این نوع بیماری شایع است.

ج) در این بیماری مسیر کلاسیک کمپلمان فعال شده است.

د) از لحاظ بافت‌شناختی ضایعات گلومرولی متغیر می‌باشند.

پاسخ: ج

توضیح: اجزاء اولیه کمپلمان غالباً یافت نمی‌گردد.



شکل ۵-۵. IgA نفروپاتی. به رسوب ایمونوفلورسانس IgA در مزانژیوم توجه کنید.

مثال: بیماری ۲۰ ساله به علت تغییر رنگ ادرار به پزشک مراجعه کرده است. در بررسی آزمایشگاهی هماچوری دارد و سابقه حالتی مشابه را با فواصل چند ماهه به دنبال عفونت دستگاه تنفسی فوقانی ذکر می‌کند. بیمار تحت بیوپسی کلیه قرار می‌گیرد و در بررسی میکروسکوپ نوری، پهن شدن فضای مزانژیال همراه با پرولیفراسیون سلولی در بعضی گلومرول‌ها دیده می‌شود. رسوب کدام یک از مواد زیر در بررسی میکروسکوپی ایمونوفلوئورسانس تشخیصی است؟

(پرانترنی - شهریور ۸۵)

الف) IgM ب) IgG

ج) IgA د) Complement

پاسخ: ج

مثال: از نظر یافته‌های هیستولوژیک با میکروسکوپ ایمونوفلورسنت IgA nephropathy با کدام بیماری شباهت دارد؟ (دستیاری - اسفند ۸۸)

الف) پورپورای هنوخ شوئن لاین ب) گرانولوماتوز وگنر

ج) دیابتیک نفروپاتی د) نفروپاتی در اثر ویروس هپاتیت B

پاسخ: الف

▣ نفرواسکلروز خوش‌خیم: نفرواسکلروز خوش‌خیم (BNS) اصطلاحی است که برای توصیف بیماری کلیه در هیپرتانسیون خوش‌خیم به کار می‌رود و غالباً با آرتریولواسکلروز هیالین همراه است. در اتوپسی بسیاری از افرادی که بیشتر از ۶۰ سال سن دارند درجاتی از BNS هرچند به صورت خفیف مشاهده می‌گردد. شیوع و شدت این ضایعات در گروه‌های سنی جوانی که مبتلا به هیپرتانسیون و دیابت قندی هستند، بیشتر می‌باشد.

▣ نفریت‌های ارثی: گروهی از بیماری‌های ارثی گلومرولی می‌باشند که در اثر جهش در پروتئین‌های GBM ایجاد شده‌اند. این افراد معمولاً با هماچوری مراجعه می‌کنند و گاهی به سمت نارسایی کلیه پیشرفت می‌نمایند. مشخص‌ترین آنها سندرم آلپورت (Alport's Syndrome) است که با نفریت همراه با کری عصبی، دررفتگی عدسی، کاتاراکت خلفی و دیستروفی قرنیه مشخص می‌شود.

نکته: GBM عمدتاً از کلاژن نوع IV (حاوی هتروتریمرهای α_3، α_4 و α_5) تشکیل شده، موتاسیون در هر کدام از زنجیره‌های α، منجر به ایجاد هتروتریمرهای ناقص و در نتیجه تظاهرات سندرم آلپورت می‌شود.

نکته: توارث بیماری هتروژن است که شایع‌ترین حالت آن نوع وابسته به X می‌باشد و در اثر موتاسیون در ژن کدکنندهٔ α_5 کلاژن نوع IV ایجاد می‌شود.

نکته: ندرتاً توارث بیماری اتوزوم غالب یا مغلوب است که در اثر موتاسیون در ژن‌های کد کنندهٔ α و α_4 کلاژن نوع IV ایجاد می‌شود.

نکته: زنان ناقل سندرم آلپورت وابسته به X یا ناقلین انواع اتوزوم بیماری (از هر جنسیتی)، معمولاً با هماچوری مداوم مراجعه می‌کنند که بیشتر بدون علامت است و سیر خوش‌خیمی دارد.

نکته: در بعضی موارد، نقص هتروزیگوت در زنجیره‌های α_3 یا α_4 همراه با هماچوری مداوم و اغلب فامیلیال بوده و سیرخوش‌خیمی دارد.

این بیماری هماچوری فامیلیال خوش‌خیم یا ضایعهٔ غشای پایهٔ نازک نامیده می‌شود.

● مورفولوژی: از نظر هیستولوژیک، در نفریت ارثی، گلومرول‌ها تا مراحل دیررس بیماری بدون علامت هستند؛ در این زمان ممکن است اسکلروز ثانویه ایجاد شود. همچنین ممکن است در اثر تجمع چربی و موکوپلی ساکارید، در سلول‌های بینابینی گلومرول‌ها یا توبول‌ها، این سلول‌ها نمای کف آلود (Foam cells) به خود بگیرند. در مراحل پیشرفته بیماری، گلومرولواسکلروز، باریک شدن عروق، آتروفی توبولی و فیبروز بینابینی مشاهده می‌شوند. با میکروسکوپ الکترونی، غشاء پایه گلومرولی، نازک و تحلیل رفته به نظر می‌رسد. با پیشرفت بیماری غشاء پایه گلومرول‌ها کانون‌های نامنظم ضخیم‌شدگی یا تحلیل رفتگی همراه با جدایی واضح و لایه‌لایه شدن لامینا دنسا را نشان می‌دهند و ظاهری شبیه «بافت سبدی basket weave» را ایجاد می‌کنند.

مثال: بیماری به علت هماتوری میکروسکوپی تحت پیگیری بالینی است. در بررسی‌های دیگر مشخص شد وی دچار کاهش شنوایی تیز می‌باشد. کدامیک از یافته‌های زیر محتمل‌تر است؟ (دستیاری - اسفند ۷۹)

الف) نازکی منتشر غشاء پایه گلومرولی

ب) رسوب IgA در ناحیهٔ مزانژیوم گلومرولی

ج) کوتاه شدن زواید پایی سلول‌های اپی‌تلیال گلومرولی

د) عدم وجود زنجیره α_5 کلاژن نوع IV در غشای پایه گلومرولی

پاسخ: د

مثال: پسربچه ۷ ساله‌ای به علت هماچوری و کاهش شنوایی بستری شده است. در بررسی بیوپسی کلیه بیمار به وسیله میکروسکوپ الکترونی غشای پایه گلومرولی نمای توری مانند (Basket weave appearance) دارد. کدام یک از تغییرات زیر در این بیمار بیشتر احتمال دارد؟ (دستیاری - اسفند ۸۷)

الف) افزایش IgA سرم

ب) جهش در ژن کدکننده α_5 کلاژن IV

ج) وجود آنتی‌بادی ضدهسته در سرم

د) وجود آنتی‌بادی ضد غشای پایه گلومرولی در سرم

پاسخ: ب

● گلومرولونفریت سریعاً پیشرونده یا هلالی RPGN (Rapidly progressive GN) از نظر بالینی، با کاهش سریع و پیشروندهٔ عملکرد کلیه و الیگوری شدید و در صورت عدم درمان، مرگ در اثر نارسایی کلیوی در طی هفته‌ها تا ماهها، مشخص می‌شود. نمای هیستولوژیک بیماری، عبارت است از وجود هلال در اغلب گلومرول‌ها (CrGN) (شکل ۶-۵).

● پاتوژنز: CrGN ممکن است توسط بیماری‌های کلیوی یا سیستمیک ایجاد شود. در مواردی نیز ایدیوپاتیک می‌باشد. CrGN براساس یافته‌های ایمونولوژیک به ۳گروه زیر تقسیم‌بندی می‌شود:

۱ ـ CrGN نوع I به بیماری ضد GBM (Anti-GBM)، معروف است و با رسوب خطی IgG و در بسیاری از موارد C_3 بر روی غشاء پایه، مشخص می‌شود.

نکته : واکنش متقاطع آنتی‌بادی‌های ضد GBM با غشاء پایهٔ آلوئولی منجر به خونریزی ریوی به همراه نارسایی کلیوی می‌گردد و سندرم گودپاسچر نامیده می‌شود.

نکته : پلاسمافرز در درمان این گروه از بیماران، مؤثر است.

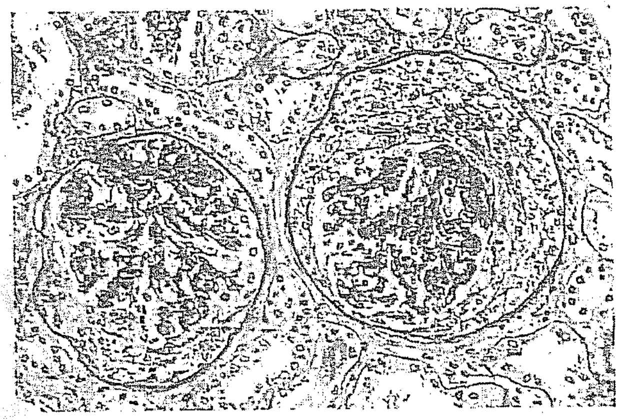
نکته : آنتی‌بادی‌های آنتی GBM در سرم یافت می‌شود و در تشخیص مفید می‌باشند.

۲ ـ CrGN نوع II یک بیماری با واسطهٔ کمپلکس ایمنی می‌باشد و ممکن است به دنبال هر یک از نفریت‌های ناشی از کمپلکس ایمنی روی دهد، پلاسمافرز در این نوع بی‌تأثیر است.

نکته : در مطالعات ایمونوفلوئورسانس مبتلایان به RPGN نوع II، الگوی گرانولی کاراکتریستیک (Lumpy bumpy) مشاهده می‌گردد.

۳ ـ CrGN نوع III، نوع Pauci-immune نیز نامیده می‌شود و با فقدان کمپلکس‌های ایمنی و آنتی‌بادی های ضد GBM مشخص می‌شود. اغلب بیماران دارای ANCA در سرم خود می‌باشند.

نکته : اکثر مبتلایان به RPGN نوع III دارای آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل (ANCA) در سرم خود می‌باشند.



شکل ۶-۵. گلومرولونفریت هلالی (Crescentic) در رنگ‌آمیزی PAS. به کلاپس شدن کلافه‌های گلومرولی و توده‌های هلالی ناشی از پرولیفراسیون سلول‌ها و لکوسیت‌ها در کپسول بومن توجه کنید.

● مورفولوژی CrGN نوع I: در CrGN، کلیه‌ها بزرگ و رنگ پریده هستند و خونریزی‌های پتشی شکل بر روی کورتکس کلیه، دیده می‌شوند. در گلومرول‌ها نکروز قطعه‌ای[1] و شکاف در GBM دیده می‌شود که موجب پرولیفراسیون سلول‌های اپی‌تلیال پاریتال در پاسخ به اگزوداسیون پروتئین‌های پلاسمایی (شامل فیبرین) به فضای بومن می‌شود. این ضایعات واضح ناشی از پرولیفراسیون، هلال (Crescent) نامیده می‌شوند. در قسمت غیردرگیر گلومرول هیچ شواهدی از پرولیفراسیون مشاهده نمی‌شود.

نکته : یافتهٔ کاراکتریستیک در ایمونوفلورسانس عبارت است از: رنگ‌پذیری شدید خطی IgG و C_3 رسوب کرده در امتداد GBM.

نکته : در زیر میکروسکوپ الکترونی، ممکن است پارگی‌های مشخصی در GBM مشاهده شود.

● مورفولوژی CrGN نوع II: آسیب شدید همراه با نکروز قطعه‌ای (سگمنتال) و شکاف‌های GBM مشاهده می‌شوند که منجر به تشکیل هلال می‌گردند. برخلاف CrGN نوع I، قطعات گلومرولی فاقد نکروز، شواهدی از گلومرولونفریت کمپلکس ایمنی زمینه‌ای نشان می‌دهند.

نکته : در ایمونوفلورسانس، یافتهٔ کاراکتریستیک شامل الگوی گرانولر بیماری کمپلکس ایمنی زمینه‌ای می‌باشد.

نکته : در میکروسکوپ الکترونی، رسوبات پراکنده مشاهده می‌شوند.

● مورفولوژی CrGN نوع III: در گلومرول‌ها نکروز سگمنتال و شکاف‌های GBM وجود دارند که منجر به تشکیل هلال می‌شوند. قسمت‌های غیردرگیر گلومرول‌ها ظاهر نرمال دارند و در آنها پرولیفراسیون یا التهاب دیده نمی‌شود. برخلاف بیماری آنتی‌بادی ضد GBM، مطالعات ایمونوفلورسانس از نظر ایمونوگلوبولین و کمپلمان منفی هستند و رسوباتی در میکروسکوپ الکترونی دیده نمی‌شود.

● سیر بالینی: شروع RPGN مشابه سندرم نفریتیک است ولی الیگوری و ازوتمی شدیدتر است، تعدادی از بیماران آنوریک بوده و نیازمند دیالیز طولانی مدت یا پیوند می‌باشند. گاهی اوقات در مبتلایان به RPGN، پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک وجود دارد.

نکته : پیش‌آگهی وابسته به تعداد Crescentها بوده و در افرادی که کمتر از ۸۰٪ گلومرول‌هایشان درگیر شده، پیش‌آگهی بهتر است.

مثال: رسوب خطی IgG بر روی غشای پایه گلومرولی در کدام نوع از انواع RPGN (گلومرولونفریت سریعاً پیشرونده) دیده می‌شود؟ (دستیاری - بهمن ۸۱)

الف) RPGN نوع I
ب) RPGN نوع II
ج) RPGN نوع III
د) RPGN ایجاد شده پس از عفونت

پاسخ: الف

1- Segmental necrosis

گلومرولونفریت مزمن

گلومرولونفریت مزمن یکی از علل مهم بیماری کلیوی مرحله انتهایی می‌باشد که به شکل نارسایی مزمن کلیوی مشاهده می‌گردد. بیماری‌هایی که موجب گلومرولونفریت مزمن می‌گردند عبارتند از:

۱ـ CrGN، ۲ـ FSGS، ۳ـ گلومرولونفریت مامبرانو (MN)، ۴ـ نفروپاتی IgA و ۵ـ گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو (MPGN)

نکته: اگرچه **گلومرولونفریت مزمن** می‌تواند در هر سنی رخ دهد، لیکن غالباً اولین مرتبه در **جوانان و بزرگسالان میانسال** مشاهده می‌گردد.

▫ **مورفولوژی:** به‌طور مشخص، کلیه‌ها به صورت متقارن منقبض شده‌اند (کوچک می‌شوند) و سطح آنها **قرمز مایل به قهوه‌ای** و به صورت منتشر گرانولی است. در نمای میکروسکوپی، **اسکار پیشرفته** در گلومرول‌ها گاهی تا حد اسکلروز کامل گلومرول‌ها مشاهده می‌شود. **انسداد گلومرول‌ها مرحله پایانی این بیماری است.**

▫ **علائم بالینی:** اولین بار این بیماری با ایجاد **پروتئین اوری، افزایش فشارخون یا ازوتمی** در معاینات روتین پزشکی آشکار می‌شود. در بعضی موارد، بیماری با دوره‌هایی موقت از **سندرم نفریتیک یا نفروتیک** مشخص می‌شود.

نکته: با **انسداد گلومرول‌ها**، مسیر **دفع پروتئین** به صورت پیشرونده‌ای مسدود می‌شود، لذا **سندرم نفروتیک** در بیماری پیشرفته‌تر **شیوع کمتری دارد.**

نکته: **هیپرتانسیون** شایع است و ممکن است تظاهر اصلی بیماری باشد.

نکته: اگرچه **هماچوری میکروسکوپی** غالباً وجود دارد، لیکن هماچوری آشکار غیرشایع است.

▫ **سیر بالینی:** بدون درمان پیش‌آگهی **ضعیف** است، پیشرفت به طرف **اورمی و مرگ** یک قانون در این بیماران محسوب می‌گردد. **دیالیز و پیوند کلیه** این سیر را تغییر می‌دهد و بقای طولانی مدت را امکان‌پذیر می‌کنند.

مثال: در مشاهده مستقیم، کلیه‌های فردی، به‌طور قرینه و دوطرفه، چروکیده و کوچک با سطح ندولر و به رنگ قرمز قهوه‌ای می‌باشد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۰)

الف) نفریت انترستیسیل
ب) نفروپاتی ناشی از رفلاکس
ج) پیلونفریت مزمن
د) گلومرولونفریت مزمن

پاسخ: د

نفریت‌های توبولوانترستیشیال

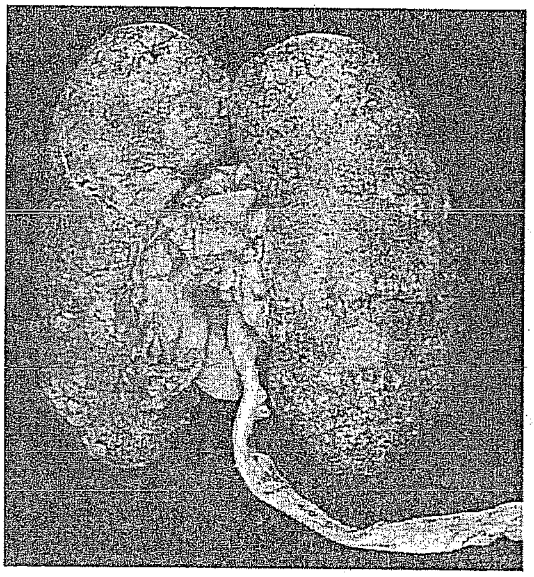
▫ **پیلونفریت حاد:** پیلونفریت حاد، **التهاب چرکی کلیه و لگنچه** می‌باشد که به وسیلهٔ **باکتری** ایجاد می‌شود. پیلونفریت به‌طور شایع‌تر ناشی از **عفونت بالارونده** می‌باشد که خود پیامدی از **برگشت ادرار از مثانه به حالب (ریفلاکس)** به علت **نارسایی دهانه وزیکویورترال** است. عفونت مجاری ادراری (UTI) شامل **درگیری مجاری ادراری تحتانی** (سیستیت، پروستاتیت و اورتریت) یا **فوقانی** (پیلونفریت)، یا هر دو می‌باشد. میکروارگانیسم‌های ایجاد کننده پیلونفریت، **باسیل‌های گرم منفی روده‌ای** می‌باشند. **E-coli شایع‌ترین علت** است. سایر ارگانیسم‌ها از جمله **پروتئوس، کلبسیلا، انتروباکتریاسه و سودوموناس** به‌خصوص در کسانی که دستگاه ادراریشان دستکاری شده است و یا دچار **آنومالی‌های مادرزادی یا اکتسابی** در دستگاه ادراری تناسلی می‌باشند، عفونت‌های راجعه ایجاد می‌کنند.

نکته: UTI در **خانم‌ها** شایع‌تر است.

نکته: میزان بروز UTI در **دیابتی‌ها** بیشتر است زیرا این افراد **مستعد ابتلا به عفونت** هستند و همچنین دچار **اختلال عملکرد نوروژنیک مثانه** هستند که موجب **استاز** می‌شود.

▫ **مورفولوژی:** یک یا هر دو کلیه می‌توانند درگیر شوند. اندازهٔ کلیهٔ درگیر ممکن است طبیعی یا بزرگتر از طبیعی باشد غالباً **آبسه‌های منتشر زرد رنگ و برجسته** در سطح آن دیده می‌شوند که ممکن است پراکنده و مجزا بوده یا به هم پیوسته و یک ناحیه چرکی بزرگ و منفرد ایجاد کنند (شکل ۷ـ۵).

نکته: مشخصه کاراکتریستیک هیستولوژیک پیلونفریت حاد، **نکروز چرکی یا تشکیل آبسه در داخل پارانشیم کلیه** می‌باشد. در مراحل اولیه، تجمع



شکل ۷ـ۵. **پیلونفریت حاد.** سطح کورتکس با آبسه‌های کانونی رنگ پریده پوشیده شده است.

چرک تنها در **بافت بینابینی** دیده می‌شود ولی نهایتاً آبسه‌ها به داخل **توبول‌ها** پاره می‌شوند.

تجمعات بزرگی از **نوتروفیل‌های داخل توبولی**، اغلب به مجاری جمع کننده راه می‌یابند و منجر به ایجاد **کست‌های گلبول سفید در ادرار** می‌گردند. چنانچه انسداد به قدری شدید باشد که از خروج اگزودای چرکی ممانعت به‌عمل آید، **پیونفروز** ایجاد می‌شود.

شکل دیگر پیلونفریت که موجب نکروز پاپیلاهای کلیه می‌شود، **پاپیلیت نکروزان** نام دارد. **نمای پاتوگنومونیک پاپیلیت نکروزان** (نوع نادری از پیلونفریت)، نکروز کاملاً مشخص خاکستری مایل به سفید تا زرد در $\frac{2}{3}$ **آپیکال پیرامیدهای کلیوی** می‌باشد. پاپیلیت نکروزان در افراد **دیابتی**، بیماران دچار **انسداد شدید مجاری ادراری** و در **نفریت بینابینی مزمن ناشی از سوءمصرف مسکن‌ها** شایع است.

نکته: عفونت مثانه به صورت سیستیت حاد یا مزمن می‌باشد، در موارد طول کشیده که همراه با انسداد باشند **ممکن است مثانه دچار هیپرتروفی و ترابکولاسیون گردد** و یا به علت **احتباس ادرار، اتساع و نازکی جدار مثانه** مشاهده گردد.

مثال: کدام یک از اظهارات زیر در مورد پیلونفریت حاد صحیح نیست؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۰)

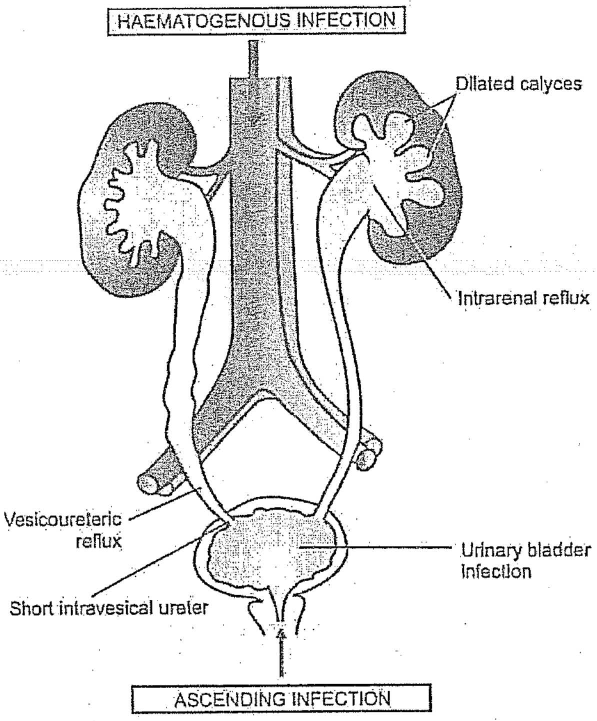
الف) مصرف مسکن‌ها مهمترین عامل ایجاد آن است.
ب) بازگشت مثانه‌ای ـ حالبی یک عامل در ایجاد آن است.
ج) باسیل اشرشیاکولی (E.coli) شایع‌ترین علت میکروبی آن است.
د) عفونت بالارونده از دستگاه تحتانی شایع‌ترین علت آن است.

پاسخ: الف

▫ **پیلونفریت مزمن و نفروپاتی ریفلاکس:** پیلونفریت مزمن یک وضعیت مورفولوژیک است که در آن التهاب بافت بینابینی و اسکار پارانشیم کلیوی، **با اسکار و دفورمیتی سیستم لگنچه‌ای ـ کالیسی** همراه است. پیلونفریت مزمن به دو نوع تقسیم می‌شود:

۱ـ **پیلونفریت انسدادی مزمن:** انسداد سبب مستعد شدن کلیه به عفونت شده و عفونت‌های عودکننده سبب التهاب و اسکار کلیوی و نهایتاً ایجاد پیلونفریت مزمن می‌شوند. این بیماری می‌تواند **دوطرفه** باشد مانند موارد ناشی از **دریچه پیشابراه خلفی (PUV)** یا **یکطرفه** باشد مثل مواردی که در **سنگ‌های کلسیمی و ناهنجاری‌های انسدادی یکطرفه حالب** ایجاد می‌شوند.

۲ـ **پیلونفریت ناشی از رفلاکس (نفروپاتی ناشی از رفلاکس):** شایع‌ترین اسکار ناشی از **پیلونفریت مزمن** است و ناشی از افزوده‌شدن یک



شکل ۸-۵. پاتوژنز نفروپاتی ناشی از ریفلاکس

UTI به رفلاکس مثانه‌ای ـ حالبی مادرزادی و داخل کلیوی می‌باشد (شکل ۸-۵).

● مورفولوژی: در پیلونفریت مزمن ممکن است یک یا هر دو کلیه به شکل منتشر یا Patchy گرفتار شوند و معمولاً درگیری کلیه‌ها به صورت یکسان نبوده و بنابراین انقباض نامتقارن ایجاد می‌گردد.

۱ ـ وجود اسکار نامتقارن در پیلونفریت مزمن، سبب افتراق آن از نفرواسکلروز خوش‌خیم یا گلومرولونفریت مزمن می‌شود که در آنها انقباض متقارن کلیه‌ها مشاهده می‌گردد (شکل ۹-۵).

۲ ـ مشخصه اصلی پیلونفریت مزمن، تشکیل اسکار در لگنچه یا کالیس‌ها یا هر دو می‌باشد که به صاف یا پهن شدن نوک پاپی‌ها و دفورمیتی شدید کالیسی منتهی می‌شود.

۳ ـ اگرچه گلومرول‌ها اغلب طبیعی می‌باشند اما گلومرواسکلروز در مناطقی از پارانشیم کلیوی که بهتر حفظ شده‌اند، دیده می‌شود. این تغییرات نشان‌دهنده اسکلروز ثانویه هستند که در اثر تغییرات عدم تطابقی ایجاد شده‌اند (ثانویه به دست رفتن نفرون‌ها).

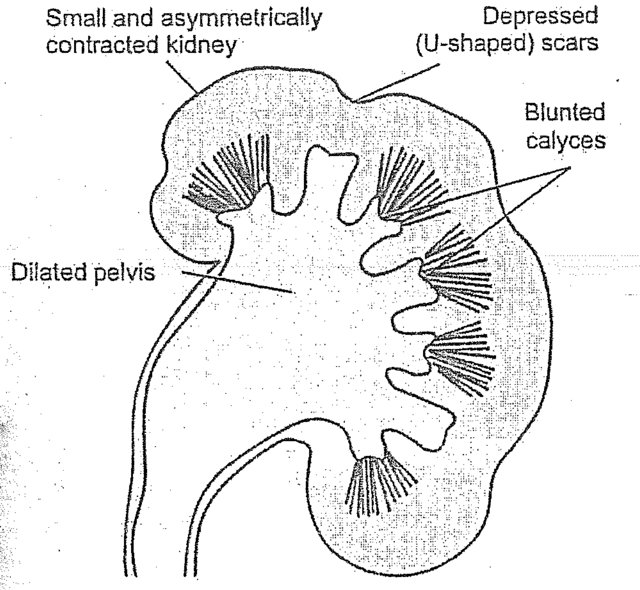
۴ ـ در نفروپاتی بازگشتی (ریفلاکس) بسیاری از توبول‌های گشاد محتوی کست‌های شیشه‌ای شکل صورتی تا آبی می‌باشند که کست‌های کلوییدی (Colloid casts) نامیده می‌شوند و مانند نسج تیروئید می‌باشند و لذا به آن «تیروئیدی‌شدن» (Thyroidization) اطلاق می‌شود.

۵ ـ در پیلوگرافی، کلیهٔ مبتلا دچار انقباض نامتقارن شده و درجاتی از صاف‌شدگی و دفورمیتی سیستم کالیسی دیده می‌شود (Caliectasis). اسکن کورتیکال کلیه با Tc نشان‌دهندهٔ اسکار اولیه می‌باشد.

مثال: در بررسی میکروسکوپی نمونه کلیه، آتروفی توبولی، دیلاتاسیون توبول‌ها و نمای تیروئیدی شدن مشهود است. در بافت بینابینی نیز انفیلتراسیون سلول‌های آماسی تک هسته‌ای و فیبروز در کورتکس و مدولا دیده می‌شود. گلومرول‌ها فقط فیبروز پری‌گلومرولار کانونی دارند. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۸)

الف) گلومرونفریت ممبرانو پرولیفراتیو
ب) پیلونفریت مزمن
ج) پیلونفریت حاد
د) نکروز توبولی حاد

پاسخ: ب



شکل ۹-۵. اسکار ناشی از پیلونفریت مزمن معمولاً به علت ریفلاکس مثانه به حالب می‌باشد. اسکار ایجاد شده معمولاً در دو قطب بالا و پایین کلیه ایجاد می‌شود.

■ نفریت بینابینی حاد ایجاد شده توسط دارو: این بیماری بیش از همه متعاقب مصرف پنی‌سیلین‌های صناعی (متی‌سیلین، آمپی‌سیلین) و آنتی‌بیوتیک‌هایی نظیر ریفامپین، تیازیدها، NSAIDS، فنین‌دیون و سایمتیدین ایجاد می‌شود.

● سیر بالینی: علایم بالینی نفریت بینابینی حاد القا شده توسط دارو عبارتند از: تب، ائوزینوفیلی (گذرا)، راش پوستی (۲۵٪ موارد)، ناهنجاری‌های کلیوی، سطح بالای کراتینین سرم یا نارسایی کلیوی همراه با اولیگوری در نیمی از بیماران خصوصاً سالمندان.

نکته: این نوع نفریت با قطع داروی ایجاد کنندهٔ بیماری، بهبود می‌یابد ولی ممکن است عملکرد کلیوی چندماه بعد به حالت طبیعی بازگردد.

● مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک ادم شدید و انفیلتراسیون سلول‌های تک هسته‌ای (به‌خصوص لنفوسیت و ماکروفاژ) در بافت بینابینی مشاهده می‌شود و ائوزینوفیل و نوتروفیل به تعداد زیاد وجود دارند. گرانولوم‌های بینابینی غیر نکروزان به همراه سلول‌های ژآنت ممکن است در نفریت ناشی از بعضی داروها مثل متی‌سیلین، ریفامپین و تیازیدها دیده شوند.

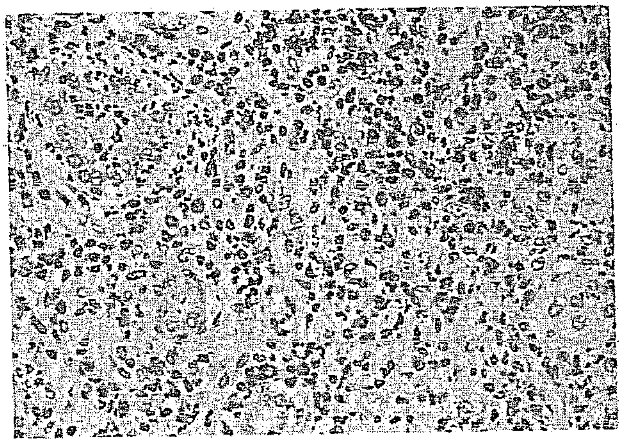
نکته: گلومرول‌ها طبیعی هستند، مگر در مواردی که همزمان با مصرف NSAID، واکنش افزایش حساسیتی منجر به از بین رفتن زواید پایی پودوسیت‌ها (ضایعات مشابه بیماری تغییر اندک یا MCD) شوند و سندرم نفروتیک نیز ایجاد گردد.

نکته: سطح سرمی IgE در بعضی بیماران افزایش دارد که نشان‌دهنده افزایش حساسیت نوع I است.

مثال: در بیماری ۶۰ ساله به دنبال مصرف متی‌سیلین، علائم نارسایی کلیه ایجاد می‌شود. بیمار به علت عدم بهبودی تحت بیوپسی کلیه قرار می‌گیرد. احتمال دیده شدن کدام یک از ضایعات زیر در این بیمار بیشتر از بقیه موارد است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۹)

الف) وجود هلال سلولی (Crescent) در گلومرول‌ها
ب) التهاب بینابینی (Interstitial) با ائوزینوفیل
ج) تخریب سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌های کلیه (ATN)
د) انسداد آرتریول‌ها و عروق بین لبولی کلیه

پاسخ: ب



شکل ۱۰-۵. نفریت بینابینی (Interstitial) حاد ناشی از دارو، همراه با انفیلتراسیون واضح ائوزینوفیل و سلول‌های مونونکلئور

▫ **نفروپاتی ناشی از مُسکن‌ها:** افرادی که مقدار زیادی مُسکن مصرف می‌کنند ممکن است دچار **تفریت بینابینی مزمن** شوند که غالباً موجب **نکروز پاپی‌های کلیوی (نکروز پاپیلاری)** می‌شود.

نکته : اغلب مبتلایان به نفروپاتی ناشی از مسکن‌ها دارای **سابقهٔ طولانی مدت** مصرف داروهایی مانند فناستین، آسپرین، استامینوفن، کافئین یا کدئین می‌باشند. **استامینوفن و آسپیرین** داروهای اصلی این اختلال هستند.

نکته : **اولین تغییر** موجود در نفروپاتی ناشی از داروهای مسکن، **نکروز پاپی و دومین تغییر، نفریت بینابینی** می‌باشد.

◉ **مورفولوژی: پاپیلاهای نکروزه دارای ظاهر زرد مایل به قهوه‌ای** می‌باشند که ناشی از تجمع محصولات ناشی از تجزیهٔ فناستین و پیگمان‌های شبه لیپوفوشین است و ممکن است دچار انقباض و تکه‌تکه‌شدن شوند و به درون لگنچه ریزش یابند.

نکته : از نظر میکروسکوپیک، **نکروز انعقادی و از بین رفتن جزئیات سلولی، کانون‌های کلسیفیکاسیون دیستروفیک در نواحی نکروزه، آتروفی توبولی، اسکار بینابینی، التهاب و ضخیم‌شدگی غشاء پایه PAS مثبت در عروق کوچک پاپیلا و زیرمخاط دستگاه ادراری** مشاهده می‌شوند.

نکته : میزان بروز کارسینوم سلول بینابینی (Transitional cell carcinoms) در این بیماران افزایش می‌یابد (۱۰۰٪ امتحانی).

مثال: خانم ۴۰ ساله‌ای که سالها مبتلا به میگرن بوده و علایم پرفشاری خون داشته در حال حاضر با فشارخون ۱۵۰/۸۵mmHg همراه با پیوری استریل و آنمی خفیف مراجعه نموده است. در سونوگرافی هر دو کلیه کوچکتر از معمول می‌باشند. احتمال مشاهده کدامیک از تغییرات زیر در برشهای بافتی کلیه این بیمار از همه کمتر است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۴)

الف) نکروز پاپی‌های کلیه همراه با کلسیفیکاسیون پاپی

ب) کارسینوم ترانزیشنال لگنچه کلیه

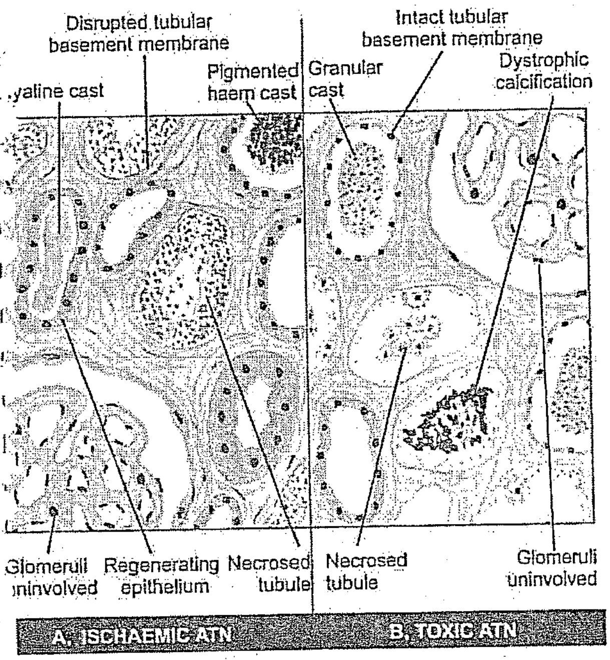
ج) آتروفی کورتکس همراه با نفریت توبولواینترستیسیل مزمن

د) کارسینوم با سلول روشن کلیه

پاسخ: د

▫ **نکروز توبولی حاد (ATN):** ARF **با اختلال حاد عملکرد کلیوی و الیگوری** (ادرار کمتر از ۴۰۰ میلی‌لیتر در ۲۴ ساعت) مشخص می‌شود. **علل ARF** عبارتند از: ۱ـ ATN (شایع‌ترین علت)، ۲ـ بیماری‌های گلومرولی شدید مثل RPGN، ۳ـ بیماری‌های منتشر عروق کلیوی مثل PAN و میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک، ۴ـ نکروز پاپیلر حاد همراه با پیلونفریت حاد، ۵ـ نفریت بینابینی حاد ناشی از دارو و ۶ـ نکروز کورتیکال منتشر.

ATN به دو گروه تقسیم می‌شود: ۱ـ **ATN ایسکمیک** که به ATN همراه با شوک اطلاق می‌گردد و در **انتقال خون نامتجانس، بحران‌های همولیتیک و** میوگلوبینوری دیده می‌شود، ۲ـ **ATN نفروتوکسیک** که توسط سموم گوناگون مانند فلزات سنگین (جیوه)، حلال‌های آلی (تتراکلریدکربن) و داروهایی مثل جنتامایسین، آنتی‌بیوتیک‌های دیگر و مواد حاجب رادیوگرافی ایجاد می‌شود.



شکل ۱۱-۵. انواع ATN. شکل A) ATN ایسکمیک، شکل B) ATN توکسیک

نکته : **تفاوت ATN توکسیک با ایسکمیک در این است که در نوع توکسیک** حداکثر میزان نکروز در **توبول پروگزیمال** وجود دارد و معمولاً **غشاء پایهٔ توبولی سالم می‌باشد (شکل ۱۱-۵).**

نکته : از نظر مورفولوژیک، **ATN ایسکمیک با نکروز قطعات کوچکی از توبول‌ها** مشخص می‌شود.

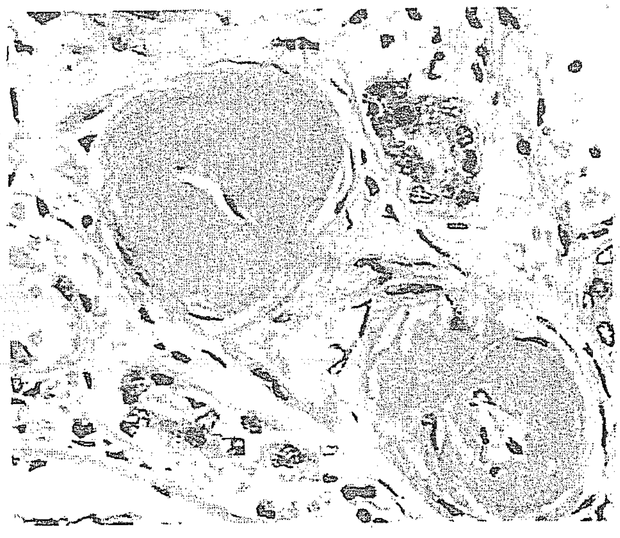
◉ مورفولوژی: نکروز گستردهٔ شدید سلول‌های توبولی در نمونه‌های بیوپسی مبتلایان به ATN یافتهٔ شایعی نیست. در عوض، **صدمات توبولی** مشاهده می‌شوند که عبارتند از: **نازک شدن حاشیهٔ مسواکی توبول‌های پروگزیمال، حبابدار شدن و ریزش حاشیه‌های مسواکی، واکوئولیزه شدن سلول‌ها و جدایی سلول‌های توبولی از غشای پایه‌ای زمینه‌ای همراه با ریزش آنها به داخل ادرار.**

دیگر یافتهٔ خیلی مهم، **وجود کست‌های پروتئینی در توبول‌های دیستال و مجاری جمع‌کننده** است که حاوی **پروتئین تام - هورسفال** در میان هموگلوبین و دیگر پروتئین‌های پلاسمایی هستند.

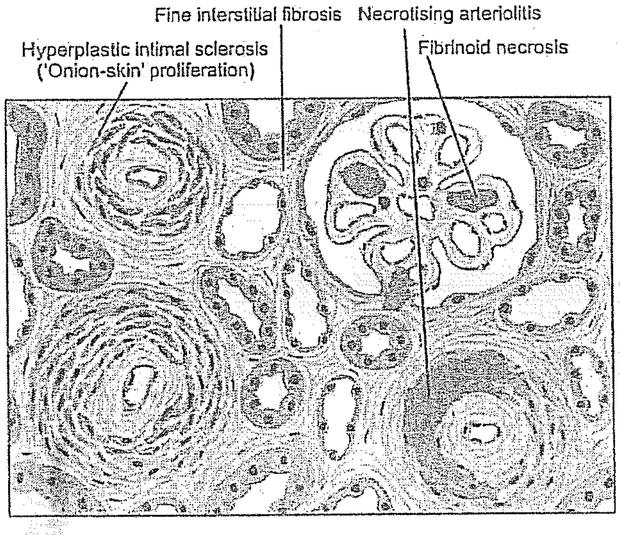
بیماری‌های عروق خونی کلیه

▫ **نفرواسکلروز خوش‌خیم (BNS):** اصطلاحی است که برای توصیف بیماری کلیه در هیپرتانسیون خوش‌خیم به کار می‌رود و همیشه با **آرتریولواسکلروز هیالین** همراه است. در BNS کلیه‌ها دچار **آتروفی متقارن** شده و دارای وزن ۱۳۰-۱۱۰ گرم و **سطح گرانولار منتشر و ظریف (شبیه چرم دباغی نشده)**[1] می‌باشند. از نظر میکروسکوپیک، تغییرات زیر مشاهده می‌شوند: ۱ـ **آرتریولواسکلروز هیالین**، ۲ـ **آتروفی ایسکمیک**، ۳ـ **آتروفی توبولی**

1- Grain leather



شکل ۱۲-۵. نفرواسکلروز خوش‌خیم. نمایی با بزرگ‌نمایی بالا از آرتریولی که رسوب هیالین دارند.



شکل ۱۳-۵. نفرواسکلروز بدخیم

منتشر، فیبروز بینابینی و انفیلتراسیون لنفوسیتی بینابینی پراکنده، ۴-هیپرپلازی فیبروالاستیک شریان‌های قوسی و بین لوبی.

نکته: آرتریولواسکلروز هیالین به ضخیم شدن هیالینی صورتی رنگ و همگن دیوارهٔ شرایین کوچک و آرتریول‌ها گفته می‌شود که سبب تخریب مجرای داخلی رگ و نابودی جزئیات ساختمانی سلول‌های زیرین می‌گردد (شکل ۱۲-۵).

مثال: کدام یک از یافته‌های زیر جزء علائم پاتولوژیک هیپرتانسیون خوش‌خیم (Benign Hypertension) در کلیه محسوب می‌شود؟

(پرانترنی - اسفند ۷۷)

الف) آرتریولواسکلروز هیالن
ب) آرتریولیت نکروزانت
ج) آرتریولیت هیپرپلاستیک
د) نکروز فیبرینوئید آرتریول‌ها

پاسخ: الف

▫ **نفرواسکلروز بدخیم:** در این اختلال **نکروز فیبرینوئید در آرتریول‌ها و شریان‌های کوچک و ترومبوز داخل رگی** مشاهده می‌شود. در بیمار مبتلا به هیپرتانسیون بدخیم سطح پلاسمایی رنین خیلی بالا رفته است. فاکتورهای پلاکتی (فاکتور رشد مشتق از پلاکت) و پلاسمایی، موجب هیپرپلازی عضلهٔ صاف انتیمای عروق گشته و منجر به باریک شدن مجرای عروق و آرتریولواسکلروز هیپرپلاستیک می‌شوند (شکل ۱۳-۵).

نکته: آرتریواسکلروز بدخیم عبارت است از اثر افزایش شدید فشارخون بر عروق خونی تمام بدن و نفرواسکلروز بدخیم عبارت است از بیماری کلیوی ناشی از آن.

نکته: سندرم تمام و کمال افزایش فشارخون بدخیم شامل: فشار دیاستولی بالاتر از ۱۲۰ میلیمتر جیوه، ادم پاپی، آنسفالوپاتی، ناهنجاری‌های قلبی عروقی و نارسایی کلیوی می‌باشد.

● مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک، بسته به مدت و وخامت هیپرتانسیون، کلیه‌ها ممکن است طبیعی یا چروکیده باشند. پتشی‌های ته سنجاقی و کوچک روی سطح کورتیکال مشاهده می‌شوند که سبب ایجاد نمای بیدخوردهٔ کلیه می‌گردند. از نظر میکروسکوپیک نکروز فیبرینوئید آرتریول‌ها مشاهده می‌شود و دیوارهٔ عروق دارای نمای ائوزینوفیلی، گرانولی و همگن می‌باشد.

نکته: در شرایین اینترلوبار و آرتریول‌های بزرگتر نمای پوست پیازی (Onion skin) در اثر پرولیفراسیون سلول‌های انتیمایی ایجاد می‌گردد.

نکته: نکروز می‌تواند گلومرول‌ها را درگیر کرده و باعث ایجاد میکروترومبوز در داخل گلومرول‌ها و آرتریول‌های نکروتیک شود.

▫ میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک: از نظر مورفولوژیک با ترومبوز گسترده در میکروسیرکولاسیون و از نظر بالینی با آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترومبوسیتوپنی و در برخی موارد نارسایی کلیه مشخص می‌گردند و شامل HUS و TTP هستند.

۱ - اساس پاتوژنز این اختلالات، آسیب و فعالیت آندوتلیال و ترومبوز داخل عروقی حاصل از آن می‌باشد.

۲ - امروزه عقیده بر این است که TTP به علت نقص اکتسابی در شکسته‌شدن (Cleavage) پروتئولیتیک مولتی‌مرهای فاکتور فون‌ویلبراند، ایجاد می‌گردد. نقص ایجاد کنندهٔ این بیماری، پروتئاز فاکتور فون‌ویلبراند را درگیر می‌کند که ADAMTS 13 نامیده می‌شود.

۳ - HUS دوران کودکی در ۷۵٪ از موارد، متعاقب عفونت روده‌ای با E.coli تولید کنندهٔ شیگاتوکسین (اپیدمی‌های حاصل از همبرگر)، و عفونت‌های شیگلا دیسانتری نوع I ایجاد می‌شود.

● مورفولوژی: در HUS کودکی، ضایعات کلاسیک میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک با ترومبوزهای فیبرین وجود دارند که عمدتاً گلومرول‌ها را درگیر می‌کنند و در موارد شدیدتر به آرتریول‌ها و شریان‌های بزرگتر گسترش می‌یابند، ممکن است نکروز کورتیکال وجود داشته باشد.

تغییرات مورفولوژیک گلومرول‌ها در اثر صدمهٔ اندوتلیال عبارتند از: ۱- پهن شدن فضای ساب اندوتلیال در مویرگ‌های گلومرولی، ۲- دوپلیکاسیون یا ایجاد شکاف در GBM، ۳- لیز سلول‌های مزانژیال همراه با از هم گسیختگی مزانژیال. با گذشت زمان ممکن است اسکار گلومرولی ایجاد شود.

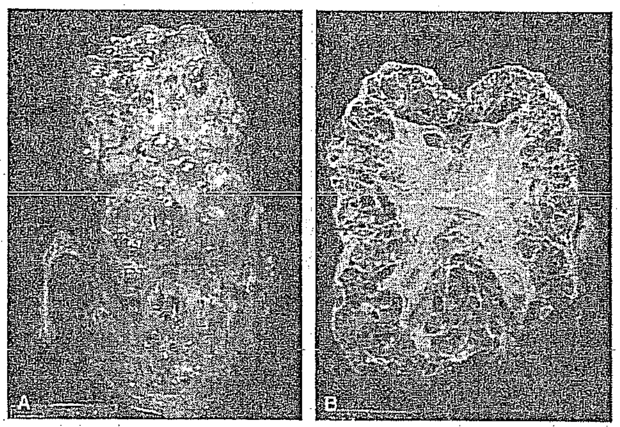
بیماری‌های کیستی کلیه

▫ **کیست‌های ساده (Simple Cysts):** شایع‌ترین نوع بوده و ضایعاتی بی‌خطر با قطر ۱ تا ۵ سانتی‌متر و نیمه شفاف (Translucent) هستند که با یک غشاء نازک، براق و خاکستری پوشیده شده‌اند و پر از مایع می‌باشند. از نظر میکروسکوپی، غشاهای پوشانندهٔ کیست‌های ساده، از یک لایه اپیتلیوم مکعبی یا مکعبی پهن تشکیل شده‌اند که در برخی موارد ممکن است کاملاً آتروفیک باشند.

نکته: کیست‌های ساده معمولاً محدود به کورتکس کلیه می‌باشند.

نکته: کیست‌های اکتسابی مرتبط با دیالیز در کورتکس و مدولا ایجاد شده و می‌توانند سبب هماچوری شوند.

▫ **بیماری کلیه پلی‌کیستیک بالغین (APKD):** APKD یک بیماری اتوزومال غالب است که با کیست‌های گسترش یابندهٔ متعدد در هر دو کلیه مشخص می‌شود. ۹۰-۸۵٪ موارد این بیماری در اثر یک ژن معیوب بر روی کروموزوم ۱۶ ایجاد می‌گردد (PKD_1) که مربوط به یک پروتئین غشایی به نام



شکل ۱۴-۵. کلیه پلی‌کیستیک بالغین اتوزومال غالب (APKD).
شکل A: نمای سطح خارجی، شکل B: نمای برش داده شده نشان‌دهنده تعداد زیادی کیست متسع در کلیه بزرگ شده می‌باشد.

پلی‌سیستین-۱ می‌باشد که عمدتاً خارج سلولی است. ژن PKD_2 که مسئول ۱۵-۱۰٪ موارد بیماری است بر روی کروموزوم ۴ قرار دارد و پروتئینی به نام پلی‌سیستین - ۲ را کد می‌کند.

● مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک، کلیهٔ مبتلا بزرگ شده و ممکن است از روی شکم به صورت توده‌ای قابل لمس، نمایان باشد. کلیهٔ مبتلا در ظاهر به صورت توده‌ای از کیست‌های پر از مایع (شفاف، کدر یا هموراژیک) با اندازهٔ مختلف (با قطر ۳ تا ۴ سانتی‌متر) و بدون پارانشیم بینابینی دیده می‌شود (شکل ۱۴-۵).

● سیر بالینی: APKD معمولاً تا دههٔ چهارم زندگی علامتی ندارد، شایع‌ترین شکایت بیماران درد پهلو یا احساس سنگینی می‌باشد. اتساع حاد یک کیست چه به دلیل خونریزی و چه به دلیل انسداد، درد بسیار شدیدی ایجاد می‌کند.

نکته: مهمترین عوارض APKD شامل هیپرتانسیون و عفونت ادراری می‌باشند. نارسایی کلیوی در حدود ۵۰ سالگی رخ می‌دهد.

نکته: آنوریسم‌های ساکولر حلقهٔ ویلیس در ۳۰-۱۰٪ موارد وجود دارند.

▫ بیماری کلیه پلی‌کیستیک کودکان: این حالت یک بیماری **اتوزومال مغلوب** است و به انواع پری‌ناتال، نوزادی، شیرخوارگی و جوانی تقسیم می‌شود. **دو مورد اول دارای بیشترین شیوع هستند. شیوع این بیماری ۱ در هر ۲۰۰۰۰ تولد زنده می‌باشد.** تمام زیرگروه‌های APKD در اثر جهش در ژن $PKHD_1$ (بر روی کروموزوم GP) ایجاد می‌شوند که یک پروتئین گیرندهٔ غشایی به نام **فیبروسیستین** را کد می‌کند.

● مورفولوژی: در کلیه پلی‌کیستیک کودکان (PCK) کودکان، **کیست‌های کوچک متعدد در کورتکس و مدولا** دیده می‌شوند که سبب ایجاد **الگوی اسفنجی شکل** در کلیه‌ها می‌گردند. کیست‌ها، به طور یکنواخت از **سلول‌های مکعبی** پوشیده شده‌اند که نشان‌دهندهٔ **منشأ آنها از توبول‌های جمع‌کننده** می‌باشد.

نکته: تقریباً در تمام بیماران **کیست‌های متعدد کبدی** با پوشش اپیتلیال و پرولیفراسیون مجاری صفراوی پورتال مشاهده می‌گردند.

نکته: بیماری PCK کودکان **دوطرفه** بوده و بیماران بعد از شیرخوارگی دچار **سیروز کبدی** می‌شوند (فیبروز کبدی مادرزادی).

▫ بیماری کیستیک مدولاری[1]: دو نوع اصلی بیماری کیستیک مدولاری وجود دارند که عبارتند از: ۱- **کلیه اسفنجی مدولاری** که یک اختلال شایع و بی‌خطر است؛ ۲- **کمپلکس بیماری کیستیک نفرونوفتیزیس مدولاری**[2] که تقریباً همیشه همراه **اختلال عملکرد کلیوی** است.

کمپلکس بیماری کیستیک نفرونوفتیزیس مدولاری، یک **عامل بیماری مزمن کلیوی** است که معمولاً در کودکی آغاز می‌شود ولی تشخیص داده نمی‌شود. چهار نوع بیماری براساس زمان تشخیص شناسایی شده‌اند که عبارتند از: ۱- نوزادی، ۲- جوانی، ۳- نوجوانی و ۴- بزرگسالی.

نفرونوفتیزیس جوانی، شایع‌ترین نوع بیماری است. ۲۰-۱۵٪ مبتلایان دارای تظاهرات خارج کلیوی هستند که عبارتند از: ۱- **اختلالات شبکیه‌ای (شایع‌ترین)** شامل **رتینیت پیگمنتوزا** که می‌تواند در انواع شدید بیماری منجر به کوری زودرس شود؛ ۲- **آپراکسی آکولوموتور**، ۳- **عقب ماندگی ذهنی**، ۴- **مالفورماسیون‌های مخچه‌ای** و ۵- **فیبروز کبد**.

نکته: انواع نفرونوفتیزیس، در حال حاضر **شایع‌ترین علل ژنتیکی ایجادکنندهٔ بیماری کلیوی مرحلهٔ انتهایی در کودکان و بالغین جوان** می‌باشند.

● پاتوژنز: حداقل ۷ لوکوس ژنی برای این کمپلکس شناخته شده‌اند که دارای هر دو نوع توارث **اتوزومال غالب و مغلوب** هستند. پنج ژن ($NPHP_1$ تا $NPHP_5$) انواع نوزادی، جوانی و نوجوانی نفرونوفتیزیس را ایجاد می‌کنند و بیماری اتوزومال مغلوب ایجاد می‌کنند. **محصولات پروتئینی $NPHP_1$ و $NPHP_3$ تا $NPHP_5$** (نفروسیستین ۱ و ۵-۳) به عنوان اجزای تشکیل دهندهٔ مژک‌های سلول اپی‌تلیال شناسایی شده‌اند. این مسأله تقویت‌کنندهٔ این فرضیه می‌باشد که **اختلال عملکرد مژک‌ها** باعث ایجاد انواع بیماری‌های پلی‌کیستیک کلیه می‌شوند.

نکته: دو ژن ($MCKD_1$ و $MCKD_2$) با انتقال **اتوزوم غالب**، عامل ایجاد **بیماری کیستیک مدولاری در بالغین** هستند.

● مورفولوژی: **کلیه‌ها کوچک و انقباض یافته** هستند. **کیست‌های کوچک متعدد** وجود دارند که با **اپی‌تلیوم مکعبی مسطح** مفروش شده‌اند. دیگر تغییرات غیراختصاصی عبارتند از: **نفریت توبولواینترستیشیل مزمن با آتروفی توبولی و ضخیم‌شدگی غشای پایهٔ توبولی و فیبروز بینابینی پیشرونده.**

● سیر بالینی: تظاهرات اولیه معمولاً شامل **پلی‌اوری و پلی‌دیپسی** هستند (ناشی از اختلال عملکرد توبولی). پیشرفت به سمت **بیماری کلیوی مرحلهٔ انتهایی** در عرض ۱۰-۵ سال رخ می‌دهد.

نکته: **در صورت وجود سابقهٔ خانوادگی مثبت و نارسایی کلیوی مزمن غیرقابل توجیه در بیماران جوان، باید به بیماری کیستیک مدولاری مشکوک شد.**

بیماری‌های انسدادی

▫ سنگ کلیه: سنگ‌های کلیوی علامت‌دار در **مردان شایع‌تر** هستند. شایع‌ترین نوع سنگ کلیه از نوع **اگزالات کلسیم (فسفات)** می‌باشد که ۷۵٪ از سنگ‌ها را شامل می‌شود و ۱۰٪ دیگر از **سنگ‌های منیزیم آمونیوم فسفات** ساخته شده‌اند و ۹-۶٪ موارد، سنگ‌های اسیداوریکی یا سیستینی هستند. شایع‌ترین علت ایجاد سنگ، **افزایش غلظت اجزاء تشکیل دهندهٔ سنگ در ادرار** (به صورت فوق اشباع) می‌باشد. در **۵۰٪** از مبتلایان به سنگ‌های کلسیمی، **هیپرکلسیوری بدون هیپرکلسمی** وجود دارد و معمولاً در این افراد مقدار زیادی کلسیم از لوله گوارش جذب شده و بلافاصله در ادرار ترشح می‌گردد **(هیپرکلسیوری جذبی)**. برخی نیز یک اختلال کلیوی اولیه در باز جذب کلسیم دارند **(هیپرکلسیوری کلیوی)**.

۱ - **pH بالای ادرار** به ایجاد کریستال کلسیم فسفات و تشکیل سنگ کمک می‌کند.

۲ - سنگ‌های **فسفات‌منیزیم آمونیوم (استرووایت)** معمولاً در بیمارانی که دارای **ادرار قلیایی پایدار** (به‌علت UTI با باکتری‌های تجزیه‌کنندهٔ اوره مثل **پروتئوس ولگاریس و استافیلوکوک‌ها**) هستند ایجاد می‌شوند.

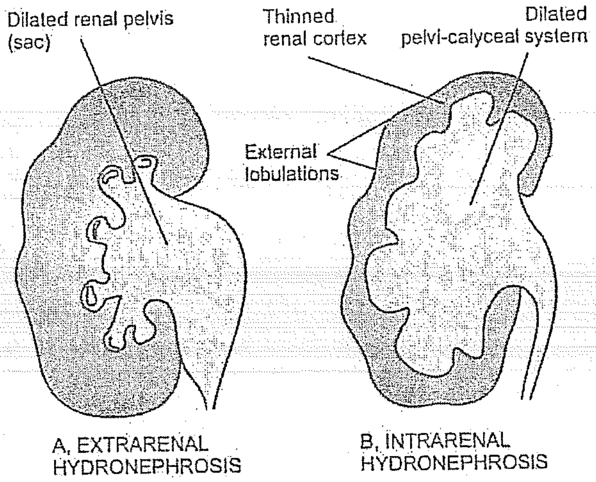
۳ - مهار کننده‌های تشکیل بلور در ادرار عبارتند از: **پروتئین تام هورسفال، استئوپونتین، پیروفسفات، موکوپلی ساکاریدها، دی فسفونات‌ها و نفروکلسین**.

۴ - برخلاف سنگ‌های منیزیم آمونیوم فسفات، ادرار نسبتاً **اسیدی** سبب افزایش شیوع **سنگ‌های اسیداوریکی و سیستینی** می‌گردد.

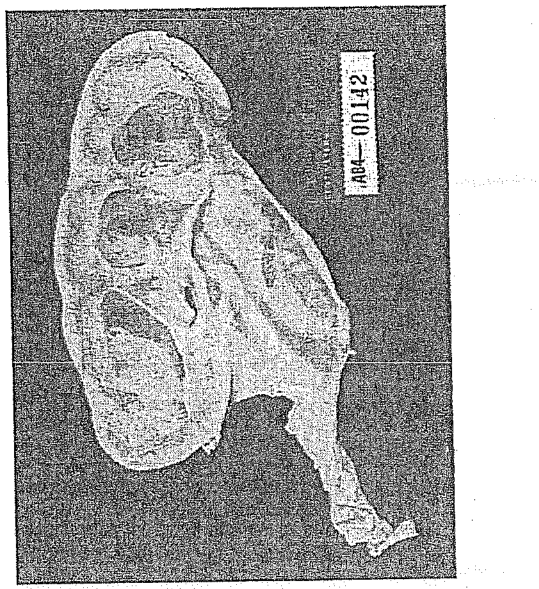
۵ - در حدود ۸۰٪ موارد سنگ‌های کلیه، **یکطرفه** می‌باشند.

1- Medullary cystic disease

2- Nephronophthisis - medullary cystic disease complex



شکل ۱۵-۵. هیدرونفروز



شکل ۱۶-۵. هیدرونفروز کلیه. به دیلاتاسیون قابل توجه لگنچه و کالیس‌ها و نازک شدن پارانشیم کلیه توجه کنید.

۶ ـ سنگ‌های شاخ گوزنی معمولاً محتوی فسفات، منیزیم و آمونیوم هستند.

◉ سیر بالینی: از نظر بالینی سنگ‌ها، به خصوص سنگ‌های بزرگ لگنچهٔ کلیه ممکن است بدون علامت باشند. سنگ‌های کوچک‌تر ممکن است باعث ایجاد درد شدیدی به نام کولیک کلیوی یا حالبی شوند، که با حملات درد پهلو که به کشالهٔ ران انتشار می‌یابد مشخص می‌شوند و با هماچوری آشکار همراه هستند. سنگ‌ها سبب مستعد شدن فرد به عفونت باکتریال می‌شوند.

▣ هیدرونفروز: به دیلاتاسیون لگنچهٔ کلیه و کالیس‌ها به همراه آتروفی پارانشیم به علت انسداد مجرای خروجی ادرار، هیدرونفروز گفته می‌شود. شایع‌ترین علل آن عبارتند از (شکل ۱۵-۵ و ۱۶-۵):

◉ مادرزادی: آترزی یورترا، دریچه حالب یا یورترا، شریان کلیوی نابجا و پتوز کلیه، همراه با چرخش یا پیچ‌خوردگی اورتر.

◉ اکتسابی: ۱ـ اجسام خارجی (سنگ، پاپیلای نکروزه)، ۲ـ تومورها (BPH، کارسینوم پروستات، پاپیلوم و کارسینوم مثانه، لنفوم رتروپریتونئال، کارسینوم سرویکس یا رحم)، ۳ـ التهاب (پروستاتیت، اورتریت، التهاب یورترا و فیبروز رتروپریتونئال)، ۴ـ نوروژنیک (آسیب طناب نخاعی همراه با فلج مثانه) و ۵ ـ حاملگی (هیدرونفروز ایجاد شده خفیف و قابل برگشت است).

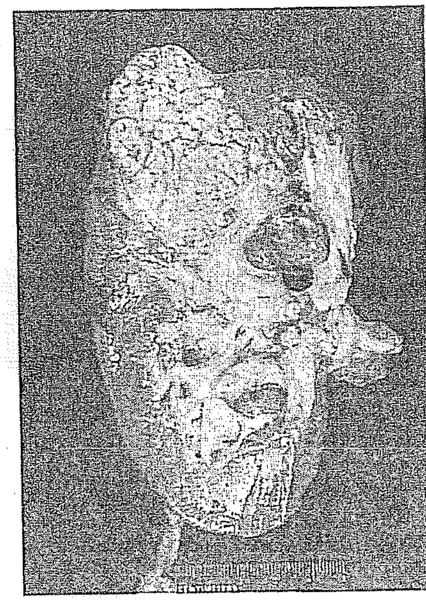
۱ ـ هیدرونفروز دوطرفه فقط هنگامی روی می‌دهد که انسداد در زیر سطح حالب‌ها باشد.

۲ ـ در هیدرونفروز، اختلالات عملکردی اولیه معمولاً توبولی هستند و به صورت اختلال در قدرت تغلیظ ادرار ظاهر شده و پس از آن GFR کاهش می‌یابد.

۳ ـ معمولاً آسیب غیرقابل برگشت خطرناک ۳ هفته بعد از انسداد کامل و ۳ ماه پس از انسداد نسبی روی می‌دهد.

۴ ـ انسداد، یک واکنش التهابی بینابینی را القاء می‌کند که نهایتاً به فیبروز بینابینی منجر می‌شود.

◉ مورفولوژی: در انسداد نسبی یا متناوب، کلیه بسیار بزرگ می‌شود و سیستم لگنچه‌ای ـ کالیسی متسع می‌گردد. پارانشیم کلیه به‌خاطر فشار، آتروفیه به‌نظر می‌رسد و پیرامیدها پهن می‌شوند. در صورتی که در انسداد ناگهانی و کامل ممکن است به علت افت سریع GFR و توقف عملکرد کلیوی، دیلاتاسیون لگنچه‌ای کالیسی اندک باشد. در هیدرونفروز از نظر میکروسکوپیک، دیلاتاسیون توبول‌ها، آتروفی و جایگزینی فیبروتیک اپیتلیوم توبولار به همراه گلومرول‌های سالم در مراحل اولیه دیده می‌شوند و در موارد شدید، گلومرول‌ها آتروفیه شده و تمام کلیه تبدیل به پوستهٔ نازکی از بافت فیبرو می‌شود.



شکل ۱۷-۵. سرطان سلول کلیوی (RCC). توده‌ای در قطب فوقانی کلیه دیده می‌شود.

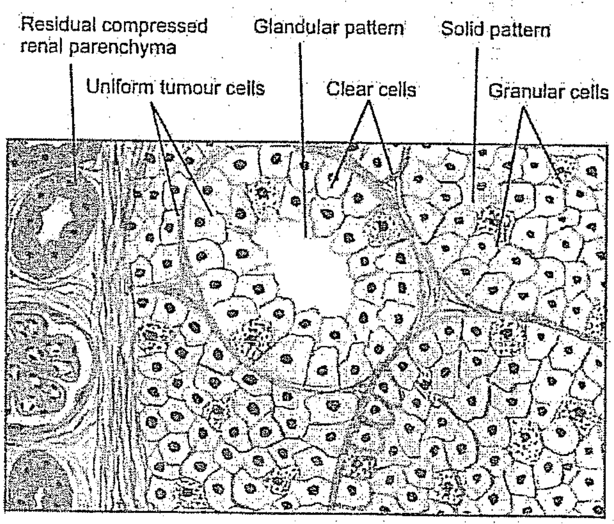
تومورهای کلیوی

▣ کارسینوم سلول کلیوی (RCC): منشأ این تومور از سلول‌های اپیتلیوم توبولی است و ۸۵-۸۰٪ از تمامی تومورهای اولیه بدخیم کلیه را شامل می‌شود. بیشتر در دهه‌های ۶ و ۷ دیده شده و در مردان دو برابر زنان بوجود می‌آید. در مصرف کنندگان سیگار، افراد چاق، مبتلایان به هیپرتانسیون و کسانی که با کادمیوم مواجهه شغلی دارند، شیوع بیشتری دارد (شکل ۱۷-۵).

نکته: در سیگاری‌هایی که در معرض کادمیوم نیز قرار دارند، خطر بروز کارسینوم سلول کلیوی بیشتر است.

نکته: خطر ایجاد کارسینوم سلول کلیوی، در مبتلایان به بیماری پلی‌کیستیک اکتسابی ناشی از دیالیز تا ۳۰ برابر افزایش می‌یابد.

مثال: آقایی ۴۰ ساله به علت نارسایی کلیه تحت همودیالیز مزمن می‌باشد. در سونوگرافی، کلیه حالت کیستی پیدا کرده است و توده‌ای به قطر ۴ سانتی‌متر نیز



شکل ۱۸-۵. سرطان سلول کلیوی (RCC) در نمای میکروسکوپی

وجود دارد. احتمال تشخیص کدام یک از بدخیمی‌های زیر در این توده بیشتر از بقیه موارد است؟ (پرانترنی - شهریور ۹۰)

الف) لنفوم لنفوبلاستیک
ب) کارسینوم سلول کلیوی
ج) کارسینوم سلول ترانزیشنال
د) آدنوکارسینوم متاستاتیک

پاسخ: ب

قبلاً، کارسینوم سلول کلیوی براساس **مورفولوژی و الگوهای رشد** تقسیم‌بندی می‌گردید. اخیراً انواع جدیدی از دسته‌بندی این تومورها **براساس منشأ مولکولی آنها** انجام شده است. سه مورد از شایع‌ترین انواع آن عبارتند از:

۱ - **کارسینوم سلول روشن** (Clear cell)، شایع‌ترین شکل کانسر سلول کلیوی بوده که ۸۰-۷۰٪ موارد آن را تشکیل می‌دهد. از نظر بافت‌شناسی این تومورها دارای **سیتوپلاسم روشن یا گرانولار** هستند. اکثر موارد این تومورها اسپورادیک می‌باشند؛ اشکال **فامیلیال یا همراه با بیماری فون‌هیپل لیندو** (VHL) نیز وجود دارد.

نکته : VHL یک بیماری اتوزومال غالب است که با **همانژیوم‌های مخچه و شبکیه** مشخص می‌شود. **صدها کیست دوطرفه کلیوی و کارسینوم سلول روشن متعدد و دوطرفه** در ۶۰-۴۰٪ موارد این بیماری ایجاد می‌شود. مبتلایان به فون‌هیپل لیندو **موتاسیون کروموزوم 3P25** دارند. ژن VHL در کارسینوم سلول روشن کلیوی اسپورادیک، نیز دخالت دارد (شکل ۱۸-۵).

نکته : یک نوع خانوادگی غیرشایع کارسینوم سلول روشن کلیوی غیرمرتبط با بیماری VHL نیز وجود دارد. در این بیماری **اختلالات سیتوژنتیک در کروموزوم 3p** وجود دارد.

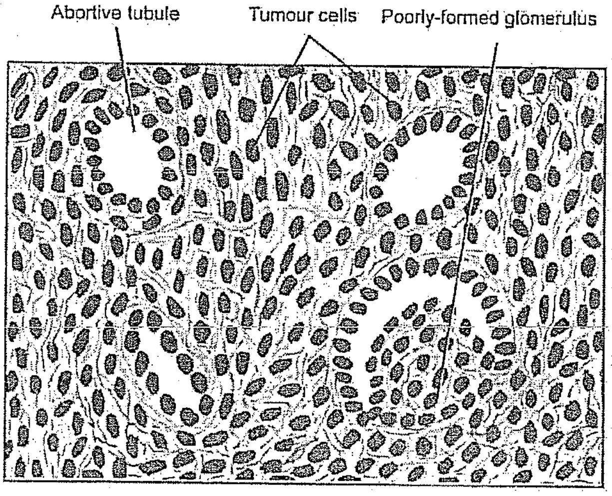
۲ - **کارسینوم سلول کلیوی پاپیلاری: ۱۵-۱۰٪** کل کانسرهای کلیه را تشکیل می‌دهد. این تومورها دارای **الگوی رشد پاپیلاری** می‌باشند. اغلب **چندکانونی و دوطرفه** بوده و ظاهراً در **مراحل زودرس** قرار دارند. مسبب اصلی ایجاد کانسر سلول کلیوی پاپیلاری، **پروتوانکوژن MET** است که بر روی کروموزوم 7q31 قرار دارد.

۳- **کارسینوم کلیوی کروموفوب: ۵٪** کل موارد کارسینوم سلول کلیوی را تشکیل می‌دهند. منشأ این تومورها **سلول‌های درهم فرورفتهٔ مجاری جمع‌کننده** می‌باشد.

نکته : **پروگنوز** کانسرهای کلیوی کروموفوب **خوب** است.

◉ مورفولوژی

۱ - **کانسر سلول روشن** (شایع‌ترین شکل) زمانی که بی‌علامت است، معمولاً **منفرد و بزرگ** می‌باشد (**توده‌های کروی به قطر ۱۵-۳ سانتی‌متر**). استفاده از تکنیک‌های رادیوگرافیک با قدرت تفکیک بالا منجر به شناسایی ضایعات کوچکتر نیز شده است. این تومور در سطح برش به صورت مخلوطی از **زرد تا پرتقالی تا**



شکل ۱۹-۵. تومور ویلمز (نفروبلاستوم)

خاکستری - سفید دیده می‌شود که همراه با **کانون‌های نرم‌شدگی کیستیک و خونریزی** می‌باشد. سلول‌های تومورال بسته به میزان چربی و گلیکوژن موجود ممکن است به صورت **سلول شفاف** (Clear cell) یا **سلول گرانولر** باشند.

نکته : این تومور تمایل زیاد به **رشد در داخل ورید کلیوی** دارد و ممکن است به شکل مارپیچی در **ورید اجوف فوقانی** و حتی تا **قلب راست** توسعه یابد.

۲ - **کارسینوم سلول کلیوی پاپیلری، دوطرفه و متعدد** می‌باشد. این تومورها ممکن است شواهد واضحی از **نکروز، خونریزی و دژنراسیون کیستیک** نشان دهند؛ **رنگ پرتقالی مایل به زرد** در آنها به علت محتوای **پایین‌تر لیپید، کمتر چشمگیر** است.

۳ - **کارسینوم سلول کلیوی نوع کروموفوب، ظاهری قهوه‌ای تیره دارد.** کارسینوم سلول کلیوی از نوع کروموفوب، معمولاً دارای سلول‌هایی **با سیتوپلاسمی روشن و توده توده همراه با غشاء سلولی بسیار واضح و مجزا** می‌باشد؛ به خاطر ساختار فوق، تعداد زیادی **میکرووزیکول کاراکتریستیک**، دیده می‌شوند.

◉ سیر بالینی: شایع‌ترین تظاهر بالینی بیماری در زمان مراجعه هماچوری (در بیش از ۵۰٪ موارد) است. **هماچوری ماکروسکوپی متناوب و گذرا** بوده و بر روی **هماچوری پایدار میکروسکوپی** افزوده می‌شود. تومور ممکن است به علت اندازه بزرگ مشخص گردد. زمانی تا حدی بزرگ می‌شود که **درد پهلو و یک توده قابل لمس** ایجاد می‌کند. اثرات خارج کلیوی این تومور شامل **تب و پلی‌سیتمی** است. این تومورها به ندرت ایجاد موادی شبه هورمونی می‌کنند و منجر به **هیپرکلسمی، هیپرتانسیون، سندرم کوشینگ یا ایجاد خصوصیات زنانه** (Feminization) **یا مردانه** می‌شوند. این موارد همان **سندرم‌های پارانئوپلاستیک** می‌باشند. محل‌های شایع متاستاز، **ریه و استخوان** هستند.

نکته : **تریاد هماچوری بدون درد، تودهٔ شکمی قابل لمس و درد مبهم پهلو (فلانک)، کاراکتریستیک کارسینوم سلول کلیوی، می‌باشند.**

مثال: **کدام یک از تومورهای سیستم ادراری و کلیوی در درصد زیادی از موارد به صورت دوطرفه و چند کانونه ایجاد می‌گردد؟** (پرانترنی - شهریور ۸۶)

الف) Clear Cell type of Renal Cell Carcinoma
ب) Papillary Renal Cell Carcinoma
ج) Chromophobe Renal Cell Carcinoma
د) Nephroblastoma.

پاسخ: ب

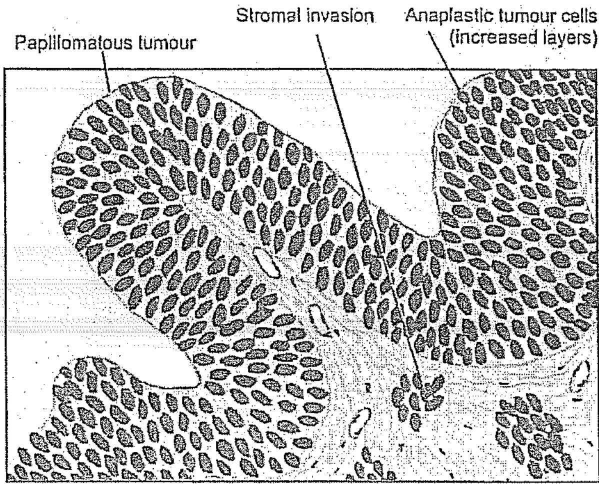
◙ **تومور ویلمز:** این تومور سومین سرطان شایع در کودکان زیر ۱۰ سال می‌باشد و دارای سلول‌ها و اجزاء بافتی متنوعی است که از **مزودرم** منشأ یافته‌اند. این تومور به صورت یک صفت **اتوزومی غالب** به صورت تک‌گیر (اسپورادیک) یا فامیلیال ایجاد می‌گردد (شکل ۱۹-۵).

مثال: همه موارد زیر از عوامل مستعدکننده ابتلا به کارسینوم ترانزیشنال مثانه محسوب می‌شوند بجز: (دستیاری ـ اسفند ۸۶)

الف) مصرف سیگار
ب) سیستیت مزمن (Chronic cystitis)
ج) فیلاریازیس
د) مصرف سیکلوفسفاماید

پاسخ: ج

یادداشت



شکل ۲۰-۵. تومور ترانزیشنال مثانه

نکته: این تومور در بسیاری از موارد در نتیجهٔ از بین رفتن یا موتاسیون در ژن سرکوب‌کنندهٔ سرطان WT-1 در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ ایجاد می‌گردد.

تومورهای مثانه و سیستم جمع کننده

▫ **پاپیلوم‌های خوش‌خیم مثانه: این تومورها از ساختمان‌های کوچک برگی شکل دارای مرکز فیبروواسکولر و پوشش اپیتلیوم ترانزیشنال خوب تمایز یافته و چند لایه تشکیل شده‌اند.**

▫ **کارسینوم سلول اوروتلیال (ترانزیشنال): ۵٪ از کارسینوم‌های مثانه از نوع اسکوامو هستند.** کارسینوم مثانه اغلب بین سنین ۷۰-۵۰ سالگی رخ می‌دهد. نسبت ابتلا مرد به زن ۳ به ۱ می‌باشد. کارسینوم‌های درجه پایین همواره پاپیلار و غیرمهاجم هستند ولی ممکن است بعد از خارج شدن، عود نمایند. افزایش میزان آتیپی و آناپلازی و رشد رو به بیرون ضایعهٔ پاپیلار و گسترش به زیر مخاط و عضله در کارسینوم‌های درجهٔ بالا دیده می‌شود. کارسینوم‌های درجهٔ بالا، گاه پاپیلار و گاهی پهن هستند و تا عمق بیشتری گسترش می‌یابند. کارسینوم‌های درجه II و III می‌توانند به عقده‌های لنفاوی منطقه‌ای و یا مناطق دوردست متاستاز بدهند. موتاسیون‌هایی در کروموزوم ۹ (شامل P_{16})، P_{53} و $FGFR_3$ در تومورهای مثانه شایع است (شکل ۲۰-۵).

نکته: کارسینوم مثانه‌ای In situ معمولاً به صورت مناطق وسیعی از هیپرپلازی آتیپیک و دیسپلازی می‌باشد که به وسیله تأثیر یک کارسینوژن فرضی بر روی اوروتلیوم ایجاد شده و ممکن است پیش درآمد کارسینوم‌های مهاجم باشد.

نکته: تومورهای مثانه حتی در موارد متعدد از نظر منشأ، مونوکلونال می‌باشند.

● سیر بالینی: هماچوری بدون درد علامت بالینی برجسته و اصلی تمام کارسینوم‌های مثانه می‌باشد. تومورهای مثانه در افرادی که با β- نفتیلامین در تماس هستند ۵۰ برابر بیشتر مشاهده می‌گردد.

نکته: سیگار کشیدن، سیستیت مزمن، شیستوزومیاز مثانه و سیکلوفسفامید ریسک فاکتورهای دیگر سرطان مثانه هستند.

نکته: مهمترین عامل در تعیین سیر بیماری، عمق تهاجم ضایعه می‌باشد، درجه و تمایز هیستولوژیک تومور نیز دارای اهمیت بالینی است.

نکته: به غیر از پاپیلوم‌های خوش‌خیم، همهٔ تومورهای مثانه بعد از جراحی عود می‌کنند.

نکته: کانسر حالب، نادرترین تومور سیستم جمع کننده ادرار می‌باشد.

۶

حفره دهانی و دستگاه گوارش

آنالیز آماری سؤالات فصل ۶

- درصد سؤالات فصل ۶ در ۱۵ سال اخیر: ۱۳٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- مشخصات H.pylori، ۲- انواع سوش‌هایی که موجب اسهال می‌شوند (جدول ۲-۶)، ۳- مشخصات درگیری روده در وبا، ۴- تفاوت‌های کرون و کولیت اولسراتیو، ۵- آدنوم‌های روده بزرگ، ۶- سرطان‌های کولورکتال

حفره دهان

ضایعات اولسراتیو و التهابی

■ **زخم‌های آفتی:** ضایعاتی شایع و به صورت **زخم‌های کوچک، دردناک، سطحی** و غالباً پوشیده از **اگزودای خاکستری مایل به سفید با حاشیهٔ اریتماتو** هستند. به صورت منفرد یا گروهی بر روی مخاط غیرکراتینیزه دهان به‌خصوص **کام نرم، سقف دهان، کناره‌های طرفی زبان و مخاط بوکولبیال** دیده می‌شوند. این ضایعات در **دو دههٔ اول زندگی** شیوع بیشتری داشته و به دنبال استرس، تب، خوردن برخی غذاها و فعال‌شدن بیماری التهابی روده ایجاد می‌گردند.

■ **HSV:** عفونت اولیه در بزرگسالان معمولاً **بدون علامت** می‌باشد ولی ویروس به صورت نهفته در عقده‌های اطراف دهان (مانند تری‌ژمینال) باقی می‌ماند. بعد از فعال شدن مجدد، **وزیکول‌های کوچک منفرد یا متعدد دارای مایع شفاف** ظاهر می‌گردند که معمولاً بر روی **لب‌ها یا اطراف سوراخ‌های بینی** وجود دارند و به آنها **زخم‌های سرد** (Cold sores) **یا تاول‌های تب** (Fever blisters) گفته می‌شود.

از نظر هیستولوژیک وزیکول‌ها به شکل کانون‌های **اینترااپیتلیال ادم بین سلولی و درون سلولی** می‌باشند، سلول‌های آلوده متورم شده و دارای **انکلوزیون‌های داخل هسته‌ای اسیدوفیل** هستند. گاه سلول‌های مجاور به هم متصل شده و ایجاد **سلول ژآنت یا Polykaryon** چندهسته‌ای می‌نمایند.

نکته: شناسایی **پلی‌کاریون‌ها** در اسمیر مایع تاولی، اساس **تست تزانک** (Tzank test) را تشکیل می‌دهد.

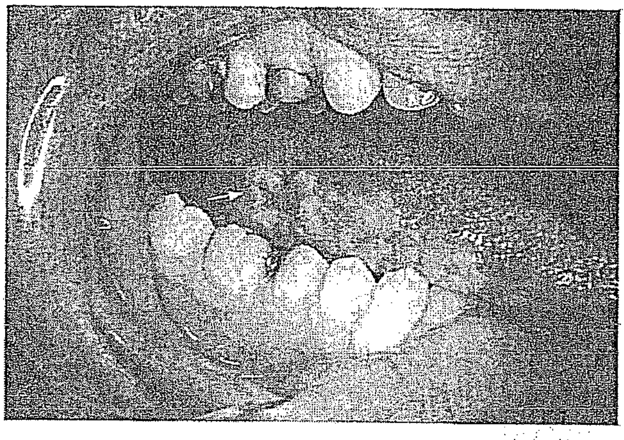
مثال: **تست تزانک (Tzank test) به‌منظور دیدن سلول‌های حاوی انکلوزیون یا پلی‌کاریون‌ها در مایع تاولی، برای تشخیص کدام بیماری به کار می‌رود؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۱)**

الف) پسوریازیس ب) لیکن پلان

ج) بولوز پمفیگوئید د) تب‌خال ویروسی

پاسخ: د

■ **کاندیدیاز دهانی:** کاندیدا آلبیکانس در ۴۰-۳۰٪ افراد به صورت **فلور طبیعی دهان** دیده می‌شود و فقط زمانی که **اختلال در مکانیسم‌های دفاعی** ایجاد گردد سبب بیماری می‌شود. **کاندیدیاز با غشای کاذب (برفک، مونیلیاز)** در مبتلایان به **دیابت، آنمی، مصرف‌کنندگان آنتی‌بیوتیک یا گلوکوکورتیکوئید**، بعضی از موارد نقص ایمنی و سرطان‌های منتشر شایع است.



شکل ۱-۶ لکوپلاکی زبان در یک بیمار سیگاری

نکته: **کاندیدیاز دهانی به صورت پلاک گرد سفید، دلمه‌دار و چسبنده** (Curd like) در هر قسمت حفرهٔ دهانی می‌تواند ایجاد شود. در صورت کنده شدن غشاء کاذب، زمینه التهابی ادماتو و گرانولر مشاهده می‌گردد.

نکته: از نظر هیستولوژیک، قارچ‌ها در غشاء کاذب به شکل **زنجیره‌ای از سلول‌های توبولی شبیه واگن** (Boxcar-like) دیده می‌شوند که **هایفی‌های کاذب** را ایجاد می‌کنند.

نکته: **کاندیدیاز واژن** نه تنها در افراد مستعد بلکه در زنان جوان سالم (به خصوص در **افراد حامله و مصرف‌کنندگان OCP** و یا آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف) نیز مشاهده می‌گردد.

■ **لکوپلاکی مویی:** این ضایعه نادر دهانی معمولاً **فقط در افراد آلوده به HIV** ایجاد می‌شود و به شکل لکه‌های (Patches) به هم متصل سفید که در اثر ضخامت شدید اپیتلیومی دارای **سطح مویی یا مواج** هستند، مشاهده می‌گردد.

نکته: لکوپلاکی مویی حاصل **عفونت سلول‌های اپیتلیومی با ویروس اپشتین بار (EBV)** می‌باشد.

مثال: **عفونت سلول‌های اپیتلیال حفره دهان توسط کدام نوع ویروس باعث ایجاد "لکوپلاکی مویی" Hairy Leukoplakia می‌گردد؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۶)**

الف) EBV ب) HIV

ج) HSV د) CMV

پاسخ: الف

لکوپلاکی و اریتروپلاکی

لکوپلاکی یک لکه یا پلاک مخاطی کاملاً مشخص و تقریباً **به رنگ سفید** می‌باشد که به واسطهٔ **ضخیم‌شدن یا هیپرکراتوز اپیدرمی** بوجود می‌آید. در بین **مردان مسن** و بر روی **لب پایینی، مخاط دهان و کام‌های سخت و نرم** شیوع بالاتری دارند و در سقف دهان کمتر دیده می‌شوند. ارتباط مستحکمی با **مصرف تنباکو** خصوصاً مصرف **پیپ و تنباکوی بدون دود** وجود دارد. اصطکاک طولانی ناشی از **دندان‌های مصنوعی نامناسب، اعتیاد به الکل و غذاهای محرک** نیز تأثیر دارند.

نکته: ۳۰-۲۵٪ موارد **لکوپلاکی دهانی دچار تغییر به SCC** می‌شوند و لذا مهم می‌باشند (شکل ۱-۶).

نکته: **اریتروپلاکی**، یک ضایعهٔ گرد با **سطح قرمز مخملی و گرانولر** می‌باشد که ممکن است **برجسته یا مسطح** باشد و اغلب حاشیهٔ مشخص ندارد. این ضایعه همواره نشان‌دهندهٔ **دیسپلازی اپیتلیومی شدید** می‌باشد و باید تشخیص داده شود.

جدول ۱-۶ ریسک فاکتورهای سرطان دهان

عامل	توضیحات
لکوپلاکی، اریتروپلاکی	توضیح در متن
مصرف تنباکو	تاثیر آن به بهترین وجه خصوصاً در مصرف پیپ و تنباکوی فاقد دود اثبات شده است
HPV (انواع ۱۶ و ۱۸)	در بعضی بیماران به وسیله پروب‌های مولکولی مشخص شده است
اعتیاد به الکل	نسبت به تنباکو تاثیر کمتری دارد
تحریک درازمدت	رابطهٔ ضعیف

کانسرهای حفرهٔ دهانی و زبان

در سرطان‌های حفره دهان بالاترین شیوع مربوط به کارسینوم سلول سنگفرشی است. مکان‌های شایع کارسینوم‌های حفرهٔ دهانی به ترتیب عبارتند از: ۱ـ حاشیهٔ ورمیلیون لبه‌های کناری لب پایین، ۲ـ سقف دهان، ۳ـ حاشیهٔ کناری قسمت متحرک زبان.

▫ مورفولوژی: کارسینوم‌های اولیهٔ حفرهٔ دهان به شکل ضخیم‌شدگی گرد و سفید مرواریدی تا خاکستری (شبیه لکوپلاکی) می‌باشند. ضایعه با رشد به خارج به صورت ضایعات قابل لمس ندولر و قارچی شکل و با رشد به داخل به صورت ضایعات دارای نکروز مرکزی و زخمی دیده می‌شود.

نکته: شایع‌ترین و مهم‌ترین کانسر حفرهٔ دهان SCC است که بیشتر در افراد مسن ایجاد شده و قبل از ۴۰ سالگی نادر می‌باشد.

نکته: اکثر کارسینوم‌های حفره دهان بی‌علامت هستند.

نکته: انتشار به عقده‌های لنفاوی ناحیه‌ای در سرطان لب به ندرت، در سرطان زبان در ۵۰٪ موارد و در سرطان سقف دهان در بیش از ۶۰٪ موارد وجود دارد.

بیماری‌های غدد بزاقی

▫ سیالادنیت: شایع‌ترین ضایعهٔ غدد بزاقی، موکوسل در نتیجهٔ انسداد یا پارگی مجرای غدهٔ بزاقی می‌باشد که سبب نشت بزاق به بافت‌های اطراف می‌شود. اغلب موکوسل‌ها در لب پایین و به دنبال تروما یافت می‌شوند. علل سیالادنیت عبارتند از:

۱ ـ ویروس‌ها: شایع‌ترین علت سیالادنیت ویروسی، اوریون می‌باشد که سبب بزرگ شدن تمام غدد بزاقی به ویژه غده پاروتید می‌شود.

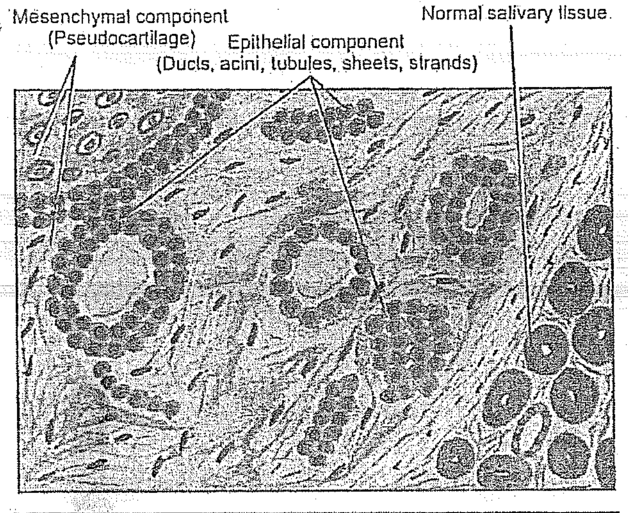
۲ ـ علل باکتریال: سیالادنیت باکتریال اگرچه اغلب به دلیل انسداد ناشی از سنگ (سیالولیتیاز) ایجاد می‌گردد، اما می‌تواند به علت ورود رتروگراد باکتری‌های حفره دهانی در شرایطی که دهیدراتاسیون شدید سیستمیک (مانند پس از عمل جراحی) وجود دارد نیز رخ دهد. شایع‌ترین باکتری‌های عامل عفونت عبارتند از: استافیلوکوک اورئوس و استرپتوکوک ویریدنس.

۳ ـ علل اتوایمیون: التهاب اتوایمیون غدد بزاقی تقریباً همیشه دوطرفه است و در سندرم شوگرن دیده می‌شود. در این حالت تمام غدد بزاقی اصلی و فرعی و همچنین غدد اشکی ممکن است گرفتار شوند و گزروستومی و کراتوکنژنکتیویت سیکا، ایجاد نمایند.

نکته: سندرم میکولیکز شامل بزرگی التهابی و بدون درد غدد اشکی و بزاقی به همراه خشکی دهان می‌باشد که اغلب به همراه سارکوییدوز، لوسمی، لنفوم و هیپرپلازی لنفواپی‌تلیال ایدیوپاتیک دیده می‌شود.

▫ تومورهای غدد بزاقی: ۸۰٪ تومورهای غدد بزاقی در پاروتید و بقیه موارد اکثراً در غدد تحت فکی ایجاد می‌گردند. شیوع در مردان و زنان تقریباً یکسان بوده و معمولاً در دهه‌های ششم یا هفتم بروز می‌کنند.

۱ ـ ۸۰-۷۰٪ تومورهای غدهٔ پاروتید، خوش خیم هستند و در حالی که ۵۰٪ از تومورهای غده تحت فکی فوقانی خوش خیم می‌باشند بنابراین احتمال بدخیمی یک نئوپلاسم در غدد تحت فکی فوقانی، بیشتر از غدد پاروتید می‌باشد.



شکل ۲-۶ آدنوم پلئومورفیک

۲ ـ شایع‌ترین تومور در غدد پاروتید، آدنوم پلئومورفیک خوش خیم می‌باشد.

۳ ـ آدنوم پلئومورفیک خوش خیم و تومور وارتین، مجموعاً $\frac{3}{4}$ از تومورهای غدهٔ پاروتید را تشکیل می‌دهند.

۴ ـ بدخیم‌ترین تومور غدهٔ بزاقی، کارسینوم موکواپی‌درموئید است که عمدتاً در غدد پاروتید یافت می‌شود. بدخیمی در غدد پاروتید (۱۵٪) نسبت به غدد ساب مندیبولار (۴۰٪) بسیار کمتر است.

۵ ـ با گذشت ۳۰-۱۰ سال از تومورهای خوش خیم اولیه یا راجعه، ممکن است ترانسفورماسیون رخ دهد که پس از آن تومور مختلط بدخیم غدهٔ بزاقی خوانده می‌شود.

▫ آدنوم پلئومورفیک (تومور Mixed غدد بزاقی): این تومور خوش‌خیم که شایع‌ترین (۹۰٪) تومور غدد بزاقی می‌باشد، یک ضایعه کپسول‌دار، کاملاً واضح و با رشد آهسته است. غالباً در قسمت سطحی غده پاروتید بوجود می‌آید که موجب برآمدگی بدون درد در زاویهٔ فک می‌شود. علی‌رغم وجود کپسول، نفوذ زواید متعدد سلول‌های تومور از کپسول غالباً مشاهده می‌شود و موجب عود تومور بعد از جراحی می‌گردد.

▫ مورفولوژی: مشخصهٔ هیستولوژیک آدنوم پلئومورفیک، هتروژن بودن آن است. سلول‌های تومور سبب ایجاد مجاری، آسینی، توبول، رشته‌ها یا صفحات سلولی می‌شوند که در یک بافت همبند شل و اغلب میگزویید حاوی جزایر غضروفی و ندرتاً استخوان پراکنده است (شکل ۲-۶).

مثال: شایع‌ترین تومور غدد بزاقی کدام است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۲)

الف) آدنوم پلئومورفیک

ب) کارسینوم سلول شاخی

ج) تومور وارتین (Warthin's Tumor)

د) لنفوم

پاسخ: الف

مثال: خانمی ۶۰ ساله به علت تورم بدون درد زاویه فکی به پزشک مراجعه کرده است. سابقه بیماری مشابه و عمل جراحی را در ۳ سال قبل ذکر می‌کند. در بررسی میکروسکوپی سلول‌های اپی‌تلیالی کوچک تشکیل دهنده غدد و صفحات سلولی در زمینه میگزوئید دیده می‌شود. تشخیص عبارت است از:

(دستیاری ـ اسفند ۸۵)

الف) Chronic Sialadenitis　　ب) Warthin's tumor

ج) Pleomorphic adenoma　　د) Adenoid cystic carcinoma

پاسخ: ج

▫ تومور وارتین: نام دیگر آن لنفوماتوزوم سیستادنوم پاپیلار یا سیستادنو لنفوم است و تقریباً فقط در غده پاروتید روی می‌دهد. خوش‌خیم و نادر می‌باشد. این تومور اغلب به شکل توده‌ای گرد تا بیضی، دارای کپسول و کوچک است که دارای فضاهای شکاف مانند محتوی موسین یا فضاهای کیستیک در یک زمینهٔ خاکستری نرم می‌باشد.

نکته: در بررسی میکروسکوپی، این تومور دارای دو ویژگی می‌باشد:
۱ـ اپیتلیوم دولایه که سطح فضاهای کیستیک یا شکاف مانند را مفروش می‌کند و
۲ـ وجود بافت لنفوئید تکامل‌یافته و گاه مراکز زایا.

نکته: حدود نیمی از مبتلایان به تومور وارتین، تماس با اشعه داشته‌اند.

بیماری‌های مری

▫ فتق هیاتال: به دو نوع لغزشی (Sliding) که ۹۵٪ موارد را شامل می‌شود و پاراازوفاژیال تقسیم می‌شود. در نوع Sliding به علت کشیده شدن معده به بالای دیافراگم یک اتساع زنگوله‌ای[1] شکل ایجاد می‌گردد، در نوع پاراازوفاژیال یک قسمت از معده اغلب در طول انحنای بزرگ از طریق سوراخ بزرگ به قفسهٔ سینه وارد می‌شود.

نکته: سوزش سردل یا رگورژیتاسیون معمولاً ناشی از نارسایی اسفنکتر تحتانی مری است، نه فتق هیاتال.

نکته: فتق‌های پاراازوفاژیال ندرتاً سبب ریفلاکس می‌شوند ولی ممکن است استرانگوله یا مسدود گردند.

نکته: بیشتر بیماران دچار فتق‌های هیاتال Sliding، ازوفاژیت رفلاکسی ندارند ولیکن کسانی که ازوفاژیت رفلاکسی شدید دارند با احتمال بیشتری دارای فتق هیاتال Sliding هستند.

▫ آشالازی: در این اختلال، اسفنکتر تحتانی مری در هنگام عمل بلع به میزان کافی شل نمی‌شود. سه ناهنجاری عمده در آشالازی وجود دارد:

۱ ـ از بین رفتن پریستالتیسم
۲ ـ شلی نسبی یا ناکامل اسفنکتر تحتانی مری متعاقب عمل بلع
۳ ـ افزایش تون در حال استراحت اسفنکتر تحتانی مری.

آشالازی ممکن است اولیه یا ثانویه باشد. مثال کلاسیک نوع ثانویه بیماری شاگاس است که توسط تریپانوزوم کروزی ایجاد می‌شود و در آن شبکهٔ میانتریک مری، دئودنوم، کولون و حالب از بین می‌رود. شایع‌ترین شکل آشالازی، نوع اولیه می‌باشد.

◉ مورفولوژی: در آشالازی اولیه، اتساع پیشرونده مری در بالای اسفنکتر تحتانی وجود دارد. دیوارهٔ مری ممکن است طبیعی یا به‌علت هیپرتروفی لایه عضلانی، ضخیم‌تر از حالت عادی باشد. گاهی نیز ممکن است به دلیل اتساع مری، دیوارهٔ آن نازک شود.

۱ ـ التهاب شبکه میانتریک مری، پاتوگنومونیک آشالازی است.
۲ ـ از نظر مورفولوژیک ممکن است دیوارهٔ مری طبیعی، ضخیم یا نازک باشد، گانگلیون‌های میانتریک معمولاً در تنهٔ مری وجود ندارند ولی ممکن است در ناحیهٔ اسفنکتر تحتانی مری کاهش یافته یا طبیعی باشند.
۳ ـ خطرناک‌ترین عارضهٔ آشالازی، SCC است که در ۵٪ از موارد مشاهده می‌گردد.

▫ سندرم مالوری ـ ویس: پارگی‌های طولی مری در محل اتصال مری به معده پارگی‌های مالوری ـ ویس خوانده شده و بالاترین شیوع آنها در افراد الکلی مزمن بعد از یک دورهٔ شدید اُغزدن یا استفراغ است. پارگی‌های مری مسئول ۱۰-۵٪ از خونریزیهای دستگاه گوارش فوقانی هستند. بیش از ۷۵٪ مبتلایان به پارگی‌های مالوری ویس، فتق هیاتال دارند.

▫ واریس مری: در نزدیک به $\frac{2}{3}$ از مبتلایان به سیروز، ایجاد شده و غالباً با سیروز الکلی همراه است. پارگی واریسی موجب خونریزی گسترده به داخل مجرا و نیز پرشدگی خون در دیوارهٔ مری می‌شود. هر ساله ۱۵-۵٪ مبتلایان به سیروز دچار واریس می‌شوند (شکل ۳-۶).

◉ مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک واریس‌ها به‌طور اولیه به شکل وریدهای متسع و پرپیچ و خمی هستند که عمدتاً در زیرمخاط مری دیستال و بخش پروگزیمال معده قراردارند.



شکل ۳-۶ واریس مری

نکته: بعد از ایجاد خونریزی، معمولاً نیاز به اسکلروتراپی یا تامپوناد با بالون می‌باشد و تنها در ۵۰٪ موارد خونریزی به‌طور خود به خودی فروکش می‌کند.

نکته: ۳۰-۲۰٪ از بیماران بعد از اولین خونریزی حاصل از پارگی واریس فوت می‌کنند، در بیمارانی که زنده می‌مانند عود مجدد در عرض یکسال در ۷۰٪ موارد دیده می‌شود.

ازوفاژیت

شایع‌ترین علامت آن سوزش مکرر سردل است. عوامل دخیل در ازوفاژیت عبارتند از:

۱ـ نارسایی مکانیسم‌های ضد ریفلاکس مری، ۲ـ کندی یا ناکافی بودن پاکسازی مری از مادهٔ ریفلاکسی، ۳ـ وجود فتق هیاتال Sliding، ۴ـ افزایش حجم معدی و ۵ ـ اختلال در ترمیم مخاط مری به علت تماس با شیره معده.

▫ مورفولوژی: از نظر ماکروسکوپی ازوفاژیت خفیف می‌تواند به صورت پرخونی ساده[2] وازوفاژیت شدید با اروزیون اپی‌تلیومی به هم پیوسته یا زخم (اولسر) ظاهر شود. سه نمای هیستولوژیک مشخص‌کنندهٔ ازوفاژیت ریفلاکسی عبارتند از: ۱ـ ائوزینوفیل‌ها با یا بدون نوتروفیل‌ها در لایهٔ اپیتلیومی، ۲ـ هیپرپلازی ناحیهٔ بازال اپیتلیوم، ۳ـ طولانی‌شدن پاپیلاهای لامینا پروپریا.

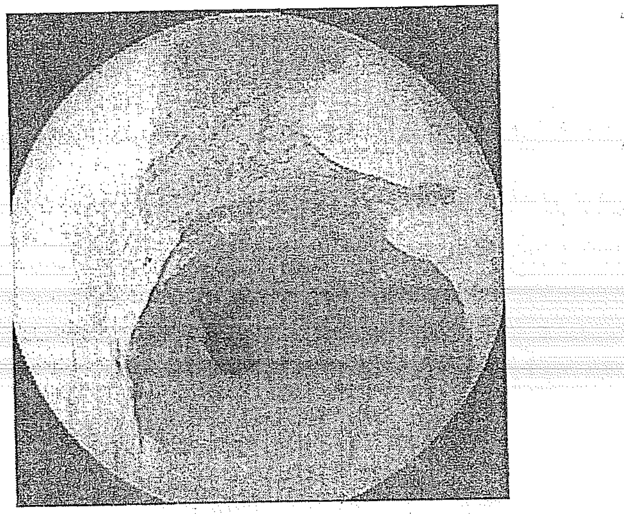
نکته: عوارض ازوفاژیت ریفلاکسی شامل خونریزی، ایجاد تنگی، مری‌بارت و بدخیمی می‌باشند.

نکته: در رفلاکس مری علامت غالب، سوزش سردل می‌باشد. شدت علایم به‌طور نزدیک با وجود و اندازهٔ ازوفاژیت آناتومیک ارتباطی ندارد.

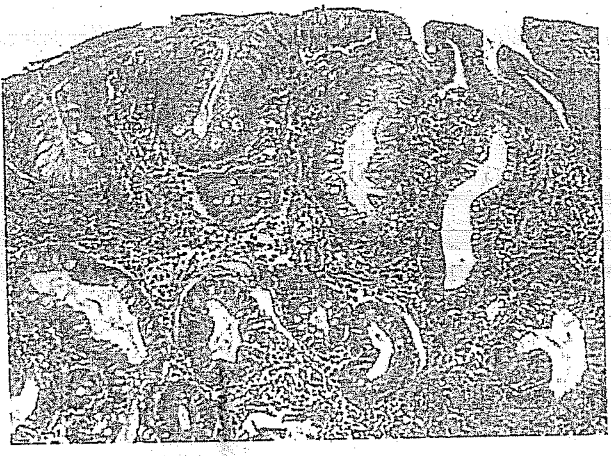
مری‌بارت

مری‌بارت عارضهٔ ریفلاکس معدی ـ مروی طولانی مدت می‌باشد و به صورت جایگزینی مخاط سنگفرشی مطبق دیستال طبیعی، توسط اپیتلیوم

1- Bell - shaped dilation
2- Simple hyperemia



شکل ۴-۶. مری‌بارت. به نمای قرمز مخملی انتهای تحتانی مری توجه کنید.



شکل ۵-۶. نمای میکروسکوپیک مری‌بارت

استوانه‌ای متاپلاستیک غیرطبیعی حاوی سلول‌های گابلت، ظاهر می‌گردد. اپی‌تلیوم متاپلاستیک، اپی‌تلیوم روده‌ای تیپیک نیست زیرا انتروسیت‌های جذبی در آن دیده نمی‌شوند (شکل ۴-۶).

نکته: مری بارت در مردان شایع‌تر است و در سفیدپوستان نیز شایع‌تر از هر نژادی می‌باشد.

نکته: زخم و تنگی از عوارض مری بارت هستند اما اهمیت اصلی آن در این است که مبتلایان به مری بارت در مقایسه با جمعیت سالم **۳۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر در معرض خطر آدنوکارسینوم مری** هستند.

مورفولوژی: از نظر مورفولوژی به صورت یک مخاط مخملی و قرمزرنگ ظاهر می‌شود که بین مخاط سنگفرشی صورتی کم رنگ و نرم مری و مخاط معدی متمایل به قهوه‌ای قرار دارد.

یادآوری یک نکته ۱۰۰٪ امتحانی: **در مری‌بارت اپیتلیوم استوانه‌ای متاپلاستیک غیرطبیعی حاوی سلول‌های گابلت جایگزین مخاط سنگفرشی مطبق دیستال طبیعی می‌شود (شکل ۵-۶).**

نکته: طول این تغییرات در مری به اندازه حضور متاپلاستیک حاوی سلول‌های گابلت اهمیت ندارد.

مثال: خانم ۴۳ ساله‌ای با شکایت طولانی مدت از سوزش پشت جناغ و تشخیص رفلاکس گاستروازوفاژیال مراجعه نموده است. در آندوسکوپی، مخاط مری قرمز مخملی می‌باشد. کدامیک از تغییرات هیستوپاتولوژیک زیر محتمل‌تر است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۲)

الف) عدم وجود سلول‌های گانگلیونر در پلکسوس میانتریک
ب) وجود سلول‌های اپی‌تلیالی استوانه‌ای در دیستال مری
ج) وجود عروق دیلاتهٔ واریسی در زیر مخاط مری بدون التهاب
د) هیپرپلازی اپیتلیوم سنگفرشی به صورت پاپیلوم سنگفرشی

پاسخ: ب

مثال: مردی ۴۵ ساله با سابقه طولانی سوزش سردل مراجعه نموده است. در بررسی میکروسکوپی نمونه‌های متعدد برداشته شده از محل اتصال مری به معده (درحین آندوسکوپی) مشاهده می‌شود که پوشش استوانه‌ای، جایگزین پوشش مطبق سنگفرشی شده است. احتمال بروز کدام یک از پیامدهای زیر در این بیمار بسیار بالاتر از افراد طبیعی است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۴ و اسفند ۸۴)

الف) آدنوکارسینوم — ب) کارسینوم سلول سنگفرشی
ج) لنفوم بدخیم — د) لیومیوسارکوم

پاسخ: الف

کارسینوم مری

SCC، شایع‌ترین تومور مری می‌باشد و بعد از آن آدنوکارسینوم در مقام دوم قرارگرفته است. اکثراً در بالغین **بالای ۵۰ سال** ایجاد می‌شود و نسبت **مرد به زن ۳ به ۱** می‌باشد. در تمام دنیا، **کارسینوم سلول سنگفرشی ۹۰٪** سرطان‌های مری را شامل می‌شود؛ اما در آمریکا **آدنوکارسینوم مرتبط با مری بارت** به شدت در حال افزایش است (۵-۳ برابر در ۴۰ سال گذشته).

اتیولوژی و پاتوژنز: از عوامل مهم ایجاد کنندهٔ سرطان مری می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: **الف) تأخیر عبور مواد غذایی، ب) تماس طولانی با کارسینوژن‌ها (مانند تنباکو و الکل)، ج) ازوفاژیت مزمن.**

۱ - در برخی مناطق چین، ممکن است **سطح بالای نیتروز آمین‌ها و قارچ‌های موجود در مواد غذایی**، عامل بروز بسیار بالای SCC باشد.

۲ - ارتباط قوی بین کارسینوم مری و **ویروس پاپیلومای انسانی** در مناطقی که شیوع بیماری بالا است، ذکر شده است.

۳ - ناهنجاری‌های درگیرکنندهٔ **ژن سرکوبگر تومور P16/INK4** و گیرنده فاکتور رشد اپی‌درمی، اغلب در SCC مری وجود دارند اما موتاسیون در ژن‌های K-RAS و APC برخلاف کارسینوم‌های کولون ناشایع است.

۴ - در ۵۰٪ موارد SCC، **ژن سرکوب کنندهٔ تومور P_{53}**، غیرطبیعی است و با مصرف تنباکو و الکل مرتبط می‌باشد.

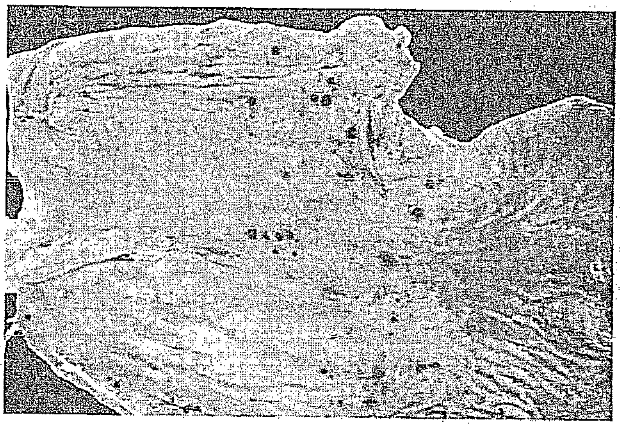
مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک ضایعات SCC در ابتدا به صورت **ضخیم‌شدگی یا برجستگی مخاطی کوچک مشابه پلاک به رنگ خاکستری مایل به سفید** بوده و در عرض چند ماه تا چند سال به یکی از ۳ شکل زیر تبدیل می‌شوند: **۱- توده قارچی پولیپی شکل، ۲- زخم سرطانی نکروزه و ۳- نئوپلاسم انفیلتراتیو منتشر.**

نکته: SCC در ۲۰٪ موارد در مری گردنی و توراسیک فوقانی، در ۵۰٪ موارد در ۱/۳ میانی مری و ۳۰٪ موارد در ۱/۳ تحتانی ایجاد می‌گردد.

مثال: کارسینوم سلول سنگفرشی (Squamous cell Ca.) مری در کدام ناحیه از آن شایع‌تر است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۶)

الف) ثلث فوقانی — ب) ثلث میانی
ج) ثلث تحتانی — د) محل اتصال مری به معده

پاسخ: ب



شکل ۷-۶ زخم‌های استرسی متعدد در معده

زخم عمیق پیش‌ساز زخم پپتیک مزمن محسوب نمی‌شود. حتی ضایعات عمیق‌تر به موسکولاریس پروپریا نفوذ نمی‌کنند.

تومورهای معده

■ پولیپ معده: به هر ندول یا توده‌ای که از سطح مخاط اطراف برجسته‌تر باشد پولیپ می‌گویند. پولیپ‌های معده شیوع کمی دارند. این ضایعات در معده به ترتیب شیوع به صورت‌های زیر دیده می‌شوند: **۱- پولیپ‌های هیپرپلاستیک (۸۵-۸۰٪)، ۲- پولیپ‌های غدد فوندوس (۱۰٪) ۳- پولیپ‌های آدنوماتو (۵٪).**

نکته : **هر سه نوع این پولیپ‌ها در زمینه گاستریت مزمن ایجاد می‌شوند.**

● مورفولوژی: پولیپ‌های هیپرپلاستیک و غدد فوندوس بی‌خطر می‌باشند ولی **پولیپ‌های آدنوماتو** ممکن است ایجاد **آدنوکارسینوم** نمایند که این احتمال با **اندازهٔ تومور** در ارتباط است. به علت آنکه نمی‌توان انواع مختلف پولیپ‌های معده را به طور قابل اعتمادی توسط اندوسکوپی افتراق داد، **ارزیابی هیستولوژیک** ضروری است.

۱ - **پولیپ‌های هیپرپلاستیک** در اثر یک پاسخ ترمیمی شدید به تخریب مخاطی مزمن پدید می‌آیند و **دارای اپیتلیوم مخاطی هیپرپلاستیک و استرومای ادماتو و ملتهب** می‌باشند. این پولیپ‌ها نئوپلاسم واقعی نمی‌باشند.

۲ - پولیپ‌های غدد فوندوس، **مجموعه‌ای از غدد اتساع یافته معدی** هستند که به‌نظر می‌رسد هامارتوم‌های کوچکی باشند.

۳ - **آدنوم‌ها نئوپلاسم واقعی می‌باشند.**

مثال: در بیمار با درد اپی‌گاستر مزمن، اندوسکوپی انجام می‌شود. ضایعه‌ای برجسته در سطح مخاط وجود دارد که بیوپسی انجام می‌شود. یافته هیستولوژیک عبارت است از: «غدد افزایش یافته مخاطی در زمینهٔ استرومای ملتهب». محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی - مرداد ۸۸)

الف) آدنوکارسینوم ب) لیومیوم

ج) لیپوم د) پولیپ هیپرپلاستیک

پاسخ: د

■ کارسینوم معده: در میان تومورهای بدخیم معده، **کارسینوم شایع‌ترین و با اهمیت‌ترین** آنها به حساب می‌آید (۹۵-۹۰٪). لنفوم، کارسینوئیدها و تومورهای استرومایی در رده بعدی قرار می‌گیرند. سرطان‌های معده دارای دو نوع مورفولوژیک **روده‌ای و منتشر** می‌باشند. **نوع روده‌ای** از سلول‌های موکوسی معدی که به علت **گاستریت مزمن** (ناشی از عفونت H.Pylori) دچار متاپلازی روده‌ای شده‌اند، منشأ می‌گیرد. این نوع به خوبی **تمایز یافته** بوده و در جمعیت‌های با خطر بالا شایع است. **نوع منتشر** به‌طور اولیه از سلول‌های موکوسی خود معده منشأ گرفته و با **گاستریت مزمن** همراهی **ندارند** و سلول‌های آن دارای **تمایز اندک** می‌باشند.

۱ - **کارسینوم نوع روده‌ای معمولاً بعد از ۵۰ سالگی روی داده و در مردان** دو برابر زنان مشاهده می‌گردد و **با گاستریت مزمن** در ارتباط است **ولی نوع منتشر در سنین پایین‌تر رخ داده و در زنان شایع‌تر است و ارتباطی با گاستریت مزمن ندارد.**

۲ - امروزه از میزان شیوع کارسینوم نوع روده‌ای کاسته شده ولی بروز کارسینوم نوع منتشر تغییر قابل توجهی نکرده است.

۳ - ریسک فاکتورهای آدنوکارسینوم منتشر ناشناخته‌اند و ضایعات پیش‌ساز مشخص نشده‌اند. موتاسیون‌های E-cadherin در نیمی از موارد و موتاسیون‌های FGFR2 **و افزایش بیان متالوپروتئینازها در $\frac{1}{2}$ موارد آدنوکارسینوم منتشر** وجود دارند در حالی که در کارسینوم‌های روده‌ای یافت نمی‌شوند.

۴ - گاستریت مزمن به همراه عفونت H.Pylori یک ریسک فاکتور عمده برای کارسینوم معده می‌باشد.

۵ - ارتباط بین H. Pylori و کارسینوم معده مشخص شده است. خطر ایجاد کارسینوم خصوصاً در مبتلایان به **گاستریت مزمن محدود به آنتروم**، بالا است.

۶ - مبتلایان به زخم دئودنوم ناشی از عفونت H. Pylori، از پیدایش کانسر معده محافظت می‌شوند.

۷ - **آدنوکارسینوم منتشر با عفونت H.Pylori ارتباط ندارد.**

● مورفولوژی: محل کارسینوم‌های معده به این ترتیب است: **پیلور و آنتر ۶۰-۵۰٪**، کاردیا ۲۵٪ و بقیه در تنه و فوندوس معده. شایع‌ترین محل گرفتاری، **انحنای کوچک در منطقه آنتر و پیلور است.**

نکته : **زخم‌های انحنای بزرگ شیوع کمتری دارند ولی احتمال بدخیمی آنها بیشتر است.**

مهمترین ویژگی مورفولوژیک مؤثر در پیش‌آگهی تومور، عمق تهاجم می‌باشد. **کارسینوم معده زودرس** شامل ضایعه‌ای **محدود به مخاط و زیر مخاط** است (با یا بدون درگیری غدد لنفی اطراف معده) **و کارسینوم پیشرفته** به ضایعه‌ای اطلاق می‌شود که **از زیر مخاط گذشته و به لایهٔ عضلانی انتشار می‌یابد.**

۱ - ندرتاً، یک منطقه وسیع از دیواره یا تمامی معده توسط سلول‌های بدخیم انفیلتره می‌شود و به صورت **سفت و ضخیم** درمی‌آید که به آن **معده بطری چرمی** (Leather bottle stomach) یا **لینیت پلاستیکا** می‌گویند. **متاستاز کارسینوم پستان و ریه** ممکن است نمای مشابهی ایجاد نمایند.

۲ - از نظر هیستولوژیک کانسر معده به دو دسته تقسیم‌بندی می‌شود:

الف) نوع روده‌ای که دارای سلول‌های بدخیمی می‌باشد که غدد روده‌ای نئوپلاستیک، مشابه آدنوکارسینوم کولون ایجاد می‌کنند.

ب) نوع منتشر که دارای سلول‌های موکوسی معدی می‌باشند که غده ایجاد نمی‌کنند بلکه به صورت **سلول‌های نگین انگشتری** پراکنده می‌شوند یا تجمعاتی با رشد انفیلتراتیو بوجود می‌آورند.

۳ - در **نوع منتشر** کارسینوم معده، **سلول‌های «نگین انگشتری»** (Signet-ring cells) مشاهده می‌شوند که در واقع سلول‌های موکوسی نوع معدی هستند.

۴ - **متاستاز به عقده لنفاوی سوپرا کلاویکولر را** Virchow's node می‌گویند.

۵ - کارسینوم معده می‌تواند در زنان به هر دو تخمدان متاستاز داده و سبب تومور کروکنبرگ شود.

مثال: در نمونه‌برداری از ضایعه زخمی و انفیلتراتیو معده آقای ۵۰ ساله تعداد فراوانی سلول‌های منفرد با هسته‌های هیپوکروم و نمای Signet ring دیده می‌شود. در منطقه‌ای به طور موضعی دیسپلازی خفیف غدد معده مشاهده می‌شود. کدام تشخیص محتمل‌تر می‌باشد؟ (پرانترنی - اسفند ۸۴)

الف) آدنوکارسینوم با تمایز کم ب) تومور کارسینوئید

ج) لنفوم د) پولیپ آدنوماتوز

پاسخ: الف

مثال: کدام یک از عوامل زیر به عنوان عامل خطر در بروز کارسینوم معده از نوع منتشر شناخته شده است؟ (پرانترنی - اسفند ۸۹)

الف) جهش در ژن E-Cadherin ب) گاستریت مزمن با متاپلازی روده‌ای

ج) مصرف نیتریت در مواد غذایی د) آنمی پرنیسیوز

پاسخ: الف

بیماری‌های روده کوچک و بزرگ

■ آترزی: بیش از همه در دئودنوم رخ می‌دهد.

■ **دیورتیکول مکل: شایع‌ترین و بی‌خطرترین ناهنجاری رودهٔ کوچک** می‌باشد که در اثر نارسایی در تحلیل رفتن مجرای امفالومزانتریک ایجاد می‌شود و سبب ایجاد یک کیسهٔ کور با حداکثر طول ۶-۵ سانتی‌متر می‌شود. دیورتیکول مکل معمولاً **در ایلئوم و در فاصلهٔ ۸۰ سانتی‌متری دریچهٔ ایلئوسکال** قرارگرفته و **حاوی تمام لایه‌های رودهٔ کوچک طبیعی** می‌باشد. از نظر بالینی دیورتیکول مکل **معمولاً بدون علامت** بوده ولی گاه به علت رشد بیش از حد باکتریال ممکن است **سندرمی شبیه آنمی پرنیشیوز** ایجاد شود. گاه زخم‌شدگی پپتیک در مخاط روده‌ای مجاور سبب **خونریزی روده‌ای یا علایم مشابه آپاندیسیت حاد** می‌شود.

■ **بیماری هیرشپرونگ (مگاکولون مادرزادی)**: در این بیماری مهاجرت سلول‌های مشتق از ستیغ عصبی به سمت انتهای مجرای گوارش، در نقطه‌ای قبل از رسیدن به آنوس متوقف می‌شود، در نتیجه یک قطعهٔ آگانگلیونیک ایجاد می‌شود که فاقد شبکهٔ مایسنر و اوئرباخ می‌باشد. در این بیماری قسمت‌های پروگزیمال نسبت به قطعهٔ مبتلا دچار انسداد عملکردی و اتساع پیشرونده می‌شوند. این بیماری **در نوزادان پسر شایع‌تر** است و معمولاً همراه **هیدروسفالی، VSD و دیورتیکول مکل** دیده می‌شود.

نکته: تقریباً در ۵۰٪ موارد، هیرشپرونگ از **موتاسیون در ژن RET و لیگاندهای RET** ایجاد می‌گردند. سایر موارد اکثراً حاصل موتاسیون در **آندوتلین ۳ و گیرنده‌های آندوتلین** می‌باشند.

● **مورفولوژی**: در اغلب موارد قطعهٔ آگانگلیونیک **محدود به رکتوم و سیگموئید** می‌باشد. از نظر مورفولوژیک **قطعهٔ مبتلا قادر به اتساع نیست ولی بقیه کولون به شدت اتساع یافته** و گاه به قطر **۲۰-۱۵ سانتی‌متر** می‌رسد، **جدار روده** ممکن است **نازک یا ضخیم** باشد و مخاط آن سالم یا دچار **زخم‌های مدفوعی (Stercoral ulcers)** کم عمق باشد.

نکته: تشخیص بیماری براساس **عدم وجود سلول‌های گانگلیونیک** در قطعهٔ غیر متسع می‌باشد.

● **تظاهرات بالینی**: از نظر بالینی **تأخیر در دفع اولیه مکونیوم** وجود داشته و نوزاد در عرض ۴۸ تا ۷۲ ساعت دچار **استفراغ** می‌شود. از عوارض تهدید کنندهٔ حیات، می‌توان به **آنتروکولیت و اختلال آب و الکترولیت** اشاره نمود. ندرتاً کولون دچار **پرفوراسیون** می‌شود که معمولاً محل آن **دیوارهٔ نازک سکوم** می‌باشد.

اختلالات عروقی

■ **بیماری ایسکمیک روده**: انسداد حاد یکی از سه رگ اصلی تغذیه‌کنندهٔ روده‌ها **(شریان‌های سلیاک، مزانتریک فوقانی و تحتانی)** می‌تواند سبب انفارکتوس قسمت وسیعی از روده شود.

● **مورفولوژی**: بیماری ایسکمیک روده به سه گروه تقسیم می‌گردد:

۱ـ **انفارکتوس ترانس مورال** که تمام لایه‌های روده را گرفتار کرده و قطعهٔ مبتلا دارای **ظاهر هموراژیک به رنگ قرمز تیره** می‌باشد. تغییرات هیستولوژیک عبارتند از: **ادم شدید، خونریزی بینابینی، نکروز و باتلاقی شدن مخاط**.

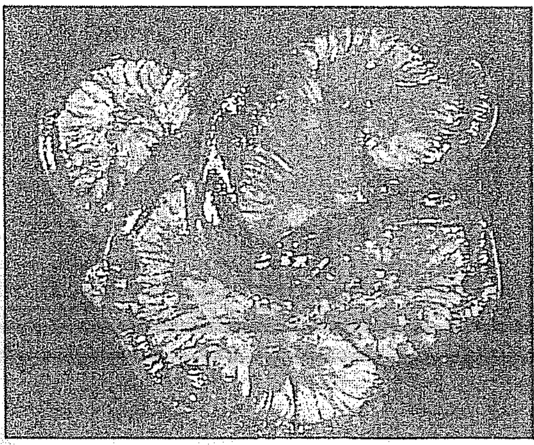
نکته: در انسداد شریانی، لبه‌های محل ضایعه مشخص بوده و در انسداد وریدی کمتر مشخص می‌باشد.

نکته: در طی **۲۴ ساعت** باکتری‌های روده‌ای سبب ایجاد **گانگرن** و گاه **پرفوراسیون** روده می‌گردند.

۲ـ **انفارکتوس مورال** که مخاط و زیر مخاط را درگیر کرده ولی لایه عضلانی **سالم می‌ماند**.

۳ـ **انفارکتوس مخاطی** که فقط مخاط را درگیر کرده و عمیق‌تر از عضله مخاطی نمی‌باشد.

در انفارکتوس مورال و مخاطی **ضایعات مولتی فوکال** دیده می‌شوند که در بین آنها نواحی سالم وجود دارد. در برش روده **ضخامت ادماتوی مخاط** گاه همراه با **زخم‌های سطحی** مشاهده می‌شود. از نظر هیستولوژیک ادم، خونریزی و نکروز و



شکل ۸-۶ انفارکتوس روده کوچک به علت انسداد حاد ترومبوتیک شریان مزانتریک فوقانی

التهاب در لبه‌های ضایعات به همراه غشای کاذب (ثانویه به عفونت باکتریال اضافه شده) مشاهده می‌گردد (شکل ۸-۶).

نکته: **انفارکتوس ترانس مورال** نشان‌دهندهٔ **انسداد حاد شریان مزانتریک** می‌باشد در حالی‌که **انفارکتوس‌های مورال یا مخاطی** می‌توانند در اثر **نقائص محدودتری** که ممکن است حاد یا مزمن باشند پدید آیند.

● **تظاهرات بالینی**: در ضایعات ترانس مورال معمولاً **درد شکمی ناگهانی و بدون تناسب با علایم فیزیکی بیمار** که گاه همراه با اسهال خونی است، وجود دارد. در آمبولی مزانتریک شروع درد **ناگهانی‌تر** از ترومبوز شریانی یا وریدی است. ایسکمی مورال و مخاطی ممکن است فقط به صورت **اتساع شکمی مبهم یا خونریزی گوارشی** گاه همراه با درد یا ناراحتی شکمی ظاهر شوند.

■ **آنژیودیسپلازی**: اتساعات پرپیچ و خم و غیر طبیعی وریدهای زیر مخاطی و مخاطی **در سکوم و کولون راست** می‌باشند که معمولاً **بعد از دههٔ ششم زندگی** دیده شده و مسبب ۲۰٪ خونریزی‌های آشکار روده تحتانی می‌باشند. این ضایعات اغلب ضایعات مجرایی هستند که احتمالاً در اثر عوامل مکانیکی مؤثر بر دیوارهٔ کولون ایجاد می‌شوند.

نکته: ممکن است آنژیودیسپلازی قسمتی از یک اختلال سیستمیک **مانند سندرم اوسلر- وبر- رندو یا اسکلرودرمی محدود (سندرم CREST)** باشد.

دیورتیکولوز کولون

دیورتیکول یک **کیسهٔ بن‌بست** است که از دستگاه گوارش نشأت می‌گیرد و با مخاطی که با مجرای داخلی لومن گوارشی مرتبط است، پوشیده می‌شود. شایع‌ترین محل آنها **کولون** است، لذا به آن **دیورتیکولوز** می‌گویند. دو عاملی که در بوجود آمدن برجستگیهای دیورتیکولی نقش دارند، عبارتند از: **۱ـ انقباضات پریستالتیک شدید همراه با افزایش فشار داخل لومنی، ۲ـ عیوب کانونی متعلق به جدارهٔ عضلانی طبیعی کولون** (شکل ۹-۶ و ۱۰-۶).

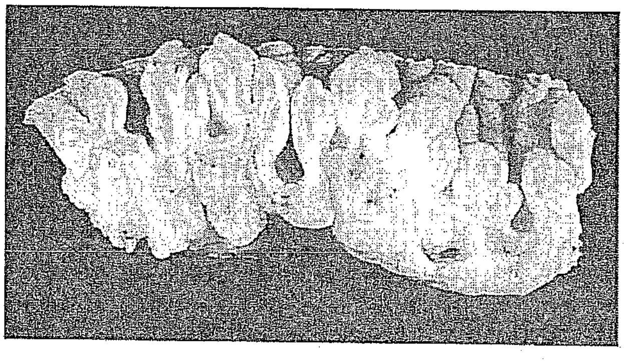
■ مورفولوژی: **دیورتیکول‌های کولونی** معمولاً به شکل کیسه‌های برآمدهٔ کروی یا استوانه‌ای شکل کوچک با قطر ۱/۵-۰/۲ **سانتی‌متر** می‌باشند. ۹۵٪ دیورتیکول‌های کولون **در کولون سیگموئید** بوجود می‌آیند و غالباً در داخل **زایده‌های اپی‌پلوییک** قرار می‌گیرند (Appendices epiploicae).

نکته: تنیاکولی و باندهای عضلات حلقوی معمولاً برجسته بوده و اکثر دیورتیکول‌ها از **محل ورود آرتریول‌ها** به زیر مخاط، **مابین تنیاهای مزانتریک و جانبی** به وجود می‌آیند.

نکته: چنانچه دیورتیکول‌های متعدد و نزدیک به‌هم **دچار التهاب** گردند، جدار روده توسط بافت فیبرو محصور شده مجرای روده تنگ می‌شود و منظره‌ای **شبیه به سرطان** ایجاد می‌نماید.

جدول ۲-۶ علل اصلی آنتروکولیت باکتریایی (۱۰۰٪ امتحانی)

ارگانیسم	مکانیسم بیماریزایی	منبع	تصاویر بالینی
E.Coli			
ETEC	توکسین شبیه وبا، بدون تهاجم	غذا، آب	اسهال مسافران، شامل: اسهال آبکی (نمای شبیه ویبریو کلره)
STES	توکسین شبیه شیگلا، بدون تهاجم	فرآورده‌های گوشتی نیم‌پز	کولیت هموراژیک، سندرم همولیتیک اورمیک
EPEC	اتصال، زدودن آنتروسیت، بدون تهاجم	لبنیات، آب	اسهال آبکی در شیرخواران و اطفول نوپا
EIEC	تهاجم ـ انتشار موضعی	پنیر ـ آب ـ شخص به شخص	تب، درد، اسهال، اسهال خونی (نمای مشابه شیگلا)
سالمونلا	تهاجم، جابجایی، التهاب لنفوئید، انتشار	شیر، گوشت، تخم‌مرغ، ماکیان	تب، درد، اسهال یا دیسانتری، باکتریمی، عفونت خارج روده‌ای، عامل شایع طغیان‌ها
شیگلا	تهاجم، انتشار موضعی	شخص به شخص، Low-inoculum	تب، درد، اسهال، دیسانتری، انتشار اپیدمیک
کامپیلوباکتر	توکسین‌ها، تهاجم	شیر، ماکیان، تماس با حیوانات	تب، درد، اسهال، دیسانتری منابع حیوانی و غذایی
یرسینیا آنتروکولیتیکا	تهاجم، جابجایی، التهاب لنفوئید، انتشار	گوشت خوک، شیر	تب، درد، اسهال، لنفادنیت مزانتریک، عفونت خارج روده‌ای، منابع غذایی
ویبریوکلره، دیگر انواع ویبریو	توکسین روده‌ای، بدون تهاجم	آب، صدف، شخص به شخص	اسهال آبکی، وبا، انتشار پاندمیک
کلستریدیوم دیفیسیل	توکسین سلولی، تهاجم موضعی	انتشار بیمارستانی	تب، درد، اسهال خونی، در پی مصرف آنتی‌بیوتیک، اخذ عفونت در بیمارستان
کلستریدیوم پرفرینجنس	توکسین روده‌ای، بدون تهاجم	گوشت، ماهی، ماکیان	اسهال آبکی، منابع غذایی، (Pigbel)
مایکوباکتریوم سلی	تهاجم، کانون‌های التهابی دیواره‌ای همراه با نکروز و اسکار	شیر آلوده، بلع ارگانیسم‌های موجود در خلط	درد مزمن شکمی، عوارض سوءجذب، تنگی، سوراخ‌شدگی، فیستول‌ها، خونریزی

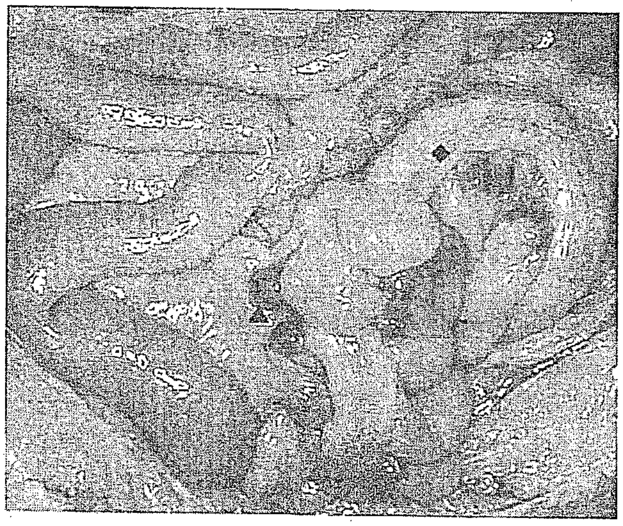


شکل ۹-۶ دیورتیکولوز

▣ تظاهرات بالینی: از نظر بالینی دیورتیکول، معمولاً **بدون علامت** است و فقط در $\frac{1}{5}$ موارد کرامپ‌های متناوب یا گاهی ناراحتی مداوم در LLQ وجود دارد که با احساس تخلیه ناکامل رکتوم همراه است. وجود **تب و تندرنس در LLQ** مطرح‌کنندهٔ ایجاد **دیورتیکولیت** می‌باشد.

انسداد روده

با آن که هر قسمتی از روده می‌تواند دچار انسداد شود ولی **شایع‌ترین** محل انسداد، **رودهٔ کوچک** می‌باشد. ۸۰٪ از موارد انسداد مربوط به **فتق‌ها، چسبندگی‌های روده‌ای، Intussusception و ولولوس** می‌باشد. Intussusception با فرو رفتن یک قسمت پروگزیمال روده به داخل بخشی که بلافاصله در قسمت دیستال آن قرار دارد مشخص می‌شود. در کودکان احتمالاً به علت **فعالیت**



شکل ۱۰-۶ دیورتیکول کولون

پریستالتیک شدید ایجاد می‌گردد ولی در بزرگسالان معمولاً **نشانگر یک تودهٔ داخل مجرایی** مانند **تومور** می‌باشد (شکل ۱۱-۶).

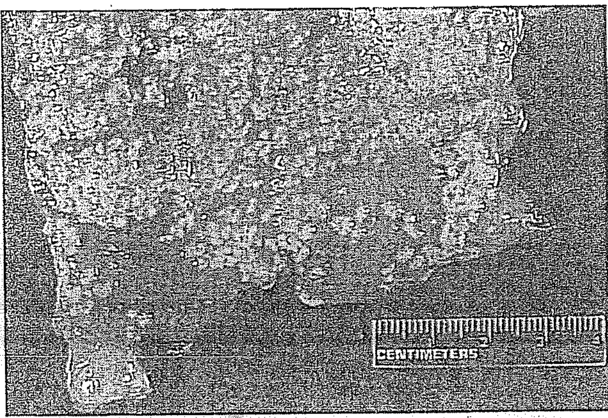
▣ اسهال و دیسانتری: اسهال به افزایش توده مدفوعی، تکرر اجابت مزاج یا مدفوع آبکی گفته می‌شود. اسهال خونی دردناک و کم حجم **دیسانتری** نامیده می‌شود. اختلالات اسهالی به صورت زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

۱ ـ **اسهال ترشحی:** حاصل ترشحات روده‌ای است و **با پرهیز از غذا خوردن، پایدار می‌ماند.**

۲ ـ **اسهال اسمزی:** توسط مواد اسموتیک داخل مجرای روده ایجاد شده و **با پرهیز از غذا خوردن کاهش می‌یابد.**



شکل ۱۱-۶: باند چسبندگی در انسداد رودهٔ کوچک



شکل ۱۲-۶: کولیت سودوممبرانو به علت کلستریدیوم دیفیسیل

۳ - **بیماری‌های اگزوداتیو:** مدفوع خونی و چرکی با دفعات اجابت مزاج زیاد که حجم آن ممکن است کم یا زیاد شده باشد. **این نوع اسهال با پرهیز از غذا خوردن، پایدار می‌ماند.**

۴ - سوء جذب: مدفوع حجیم و زیاد با اسمولاریته بالا و استئاتوره که **معمولاً با پرهیز از غذا خوردن کاهش می‌یابد.**

۵ - **اختلالات حرکتی:** دارای نماهای متغیر می‌باشد.

▣ آنتروکولیت عفونی: در اختلالات روده‌ای که منشأ میکروبی دارند، غالباً **اسهال و ضایعات اولسراتیو- التهابی در رودهٔ کوچک یا بزرگ** دیده می‌شوند. آنتروکولیت عفونی عامل ۵۰٪ از تمامی موارد مرگ و میر در کودکان زیر ۵ سال می‌باشد. شایع‌ترین علل اسهال در کشورهای در حال توسعه عبارتند از: **روتاویروس، کالسی ویروس‌ها و ETEC.**

الف) **گاستروآنتریت ویروسی:** عفونت ویروسی موجب تخریب اپیتلیوم سطحی رودهٔ کوچک و کاهش عملکرد جذبی آنها می‌شود. اسهال حاصل، یک اسهال اسمزی ناشی از جذب ناقص مواد غذایی می‌باشد. **دورهٔ مقدماتی پیش از ظهور بیماری، ۲ روز و طول مدت اسهال، ۵-۳ روز می‌باشد.**

۱ - روتاویروس **معمولاً کودکان ۶ تا ۲۴ ماهه** را مبتلا کرده و از طریق مدفوعی - دهانی ایجاد آلودگی می‌نماید.

۲ - **کالسی‌ویروس‌ها مسئول ایجاد اکثر موارد گاستروآنتریت اپیدمیک غیرباکتریایی** ناشی از غذا، در کودکان بزرگتر و بالغین هستند.

۳ - **آدنوویروس‌ها (Ad41 و Ad40) و آستروویروس‌ها** در کودکان اسهال عفونی ایجاد می‌کنند و از طریق شخص به شخص منتقل می‌شوند.

الف) **آنتروکولیت باکتریایی:** مکانیسم‌های دخیل در ایجاد اسهال باکتریایی عبارتند از: **خوردن سم از پیش تشکیل شده** (مانند استافیلوکوک اورئوس، گونه‌های ویبریو و کلستریدیوم پرفرینجنس)، **عفونت با ارگانیسم‌های تولید کنندهٔ سم و عفونت با ارگانیسم‌های مهاجم روده‌ای.**

۱ - در ETEC (انتروتوکسیژنیک E-Coli) نمای هیستولوژیک ایجاد شده **مشابه ویبریوکلرا** می‌باشد.

۲ - سوش مولد شیگا توکسین (STEC) O157:H7 سبب ایجاد **شدیدترین بیماری در کولون راست همراه با خونریزی و زخم‌شدگی** می‌گردد و ممکن است در کودکان با سندرم همولیتیک اورمیک دنبال شود.

۳ - EPEC (انتروتوپاتوژنیک E-Coli) **سبب گرفتاری رودهٔ کوچک** و از بین رفتن مژه‌ها در رودهٔ کوچک می‌شود.

۴ - EIEC (انترواینویسیو E-Coli) نمای هیستولوژیک مشابه شیگلا داشته و کولون را درگیر می‌کند.

۵ - EAEC (انترواگریگیتیو) نیز کولون را مبتلا ساخته و طرح چسبندگی در بافت‌ها (شبیه به آجرهای روی هم قرار گرفته)، ایجاد می‌کند.

نکته‌ای بسیار مهم: ETEC، STEC، EPEC، ویبریو کلرا و کلستریدیوم پرفرژنس بدون تهاجم به جدار روده موجب ایجاد بیماری روده‌ای می‌گردند.

◉ سالمونلا: سالمونلا به‌طور اولیه سبب **درگیری ایلئوم و کولون** می‌شود. سالمونلا تیفی موریوم به **پلاک‌های Peyer** دست‌اندازی کرده و سبب ایجاد **زخم بر روی بافت لنفویید** می‌شود. تهاجم به رودهٔ کوچک می‌تواند سبب انتشار سیستمیک و ایجاد بیماری سیستمیک تهدید کنندهٔ حیات شود که **تب تیفوییدی** نامیده می‌شود.

نکته: **تب تیفوییدی با باکتریمی (در هفته اول)**، درگیری رتیکولوآندوتلیال **به همراه اسپلنومگالی و کانون‌هایی از نکروز کبدی (هفته دوم) و زخم‌شدگی پلاک‌های پیر[1] همراه خونریزی و اولسراسیون (هفته سوم)** مشخص می‌شود. کلونیزاسیون باکتری در **کیسهٔ صفرا** سبب ایجاد **حالت ناقل مزمن** می‌گردد.

◉ شیگلا: شیگلا **سبب درگیری کولون دیستال** شده و **ایجاد التهاب حاد مخاطی و خوردگی** می‌نماید.

◉ کمپیلوباکتر ژژونی: کمپیلو باکتر ژژونی سبب درگیری **رودهٔ کوچک، آپاندیس و کولون** و ایجاد زخم‌های سطحی متعدد، التهاب مخاطی و اگزودا می‌شود.

◉ یرسینیا: یرسینیا انتروکولیتیکا و یرسینیا پسودوتوبرکولوز سبب **درگیری ایلئوم، آپاندیس و کولون** شده و با تهاجم به پلاک‌های Peyer سبب بزرگی گره لنفی مزانتری به همراه **گرانولوم‌های نکروزه** می‌شوند. ممکن است به‌علت انتشار سیستمیک پریتونیت، فارنژیت و پریکاردیت ایجاد شود.

◉ ویبریوکلرا: **ویبریوکلرا سبب درگیری قسمت پروگزیمال رودهٔ کوچک** می‌شود، در این موارد **مخاط روده سالم است و فقط کریپت‌های خالی از موکوس** دیده می‌شوند.

◉ کلستریدیوم دیفیسیل: کلستریدیوم دیفیسیل سبب ایجاد کولیت سودوممبرانو بعد از مصرف سیستمیک آنتی‌بیوتیک می‌شود (شکل ۱۲-۶).

◉ مایکوباکتریوم توبرکلوزیس: مایکوباکتریوم توبرکلوز خورده شده می‌تواند سبب **التهاب مزمن و ایجاد گرانولوم در پلاک‌های Peyer ایلئوم انتهایی** و عقده‌های لنفاوی ناحیه‌ای شود.

◉ کلستریدیوم پرفرینجنس: برخی از گونه‌های کلستریدیوم پرفرینجنس سبب ایجاد **آنتروکولیت شدید نکروزان** می‌شوند که با **پرفوراسیون** همراه می‌باشد ولی در اغلب موارد این ارگانیسم **نمایی مشابه ویبریو کلرا** ایجاد می‌کند.

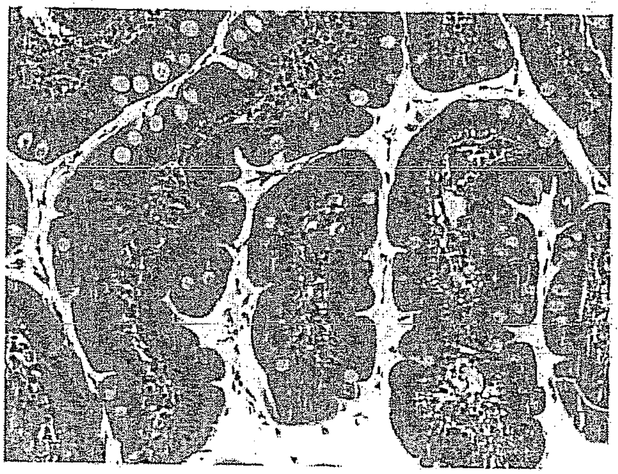
مثال: **کدام یک از تغییرات مورفولوژیک زیر در روده مبتلایان به بیماری وبا مورد انتظار می‌باشد؟** (پرانترنی - شهریور ۸۴)

الف) زخم سطحی روده
ب) مخاط سالم با کریپت‌های بدون موکوس
ج) وجود گرانولوم مخاطی
د) وجود غشای کاذب در سطح مخاط

پاسخ: ب

مثال: **کدام یک از ارگانیسم‌های زیر از طریق سم روده‌ای و بدون تهاجم به جدار روده ایجاد اسهال می‌کند؟** (دستیاری - اسفند ۸۰)

1- Peyer's patches



شکل ۱۳-۶. تروفوزوئیت ژیاردیا در سطح اپی‌تلیوم دئودنوم با پیکان مشخص گردیده است. توجه کنید که تهاجم به مخاط صورت نگرفته است.

الف) کلستریدیوم پرفرینژنس ب) شیگلا
ج) یرسینیا انتروکولیتیکا د) سالمونلا

پاسخ: الف

مثال: همهٔ ارگانیسم‌های زیر می‌توانند از طریق تهاجم به جدار روده ایجاد اسهال نمایند، بجز: (پرانترنی - اسفند ۸۲)

الف) Vibrio Cholerae ب) Yersinia entercolitica
ج) Salmonella typhi د) E-Coli

پاسخ: الف

مثال: کولیت پسودوممبرانو (وابسته به آنتی‌بیوتیک) بیشتر در اثر کدام باکتری به وجود می‌آید؟ (پرانترنی - اسفند ۸۸)

الف) شیگلا ب) سالمونلا پاراتیفی
ج) کامپیلوباکتر ژژونی د) کلستریدیوم دیفیسیل

پاسخ: د

▣ **آنتامبا هیستولیتیکا:** یک انگل پروتوزوآیی مسبب **دیسانتری** می‌باشد که از راه مدفوعی - دهانی انتقال می‌یابد. آمیب‌ها به **کریپت‌های غدد کولونی** تهاجم کرده و به زیر مخاط انتشار می‌یابند و سپس ارگانیسم‌ها به طرفین پخش شده و یک **زخم فلاسکی شکل**[1] با **گردن باریک** و **قاعده پهن** ایجاد می‌کنند. ممکن است در داخل زخم، **انفیلتراسیون التهابی** اندکی دیده شود.

نکته: در ۴۰٪ مبتلایان به **دیسانتری آمیبی**، انگل‌ها به **عروق پورت** انتشار یافته و ایجاد **آبسهٔ منفرد** و به ندرت **آبسه‌های متعدد در کبد** می‌نمایند که ممکن است گاه قطری بزرگتر از ۱۰cm داشته باشند.

نکته: کیست‌های کبدی ممکن است حاوی **مایع شکلاتی تیره** باشند که در اثر **خونریزی** به داخل کیست ایجاد می‌گردد.

مثال: زخم‌های مخاط روده به شکل فلاسک در کدام عفونت بیشتر مشاهده می‌شود؟ (پرانترنی - شهریور ۸۳)

الف) Shigella ب) Giardia lambelia
ج) Entamoeba Histolytica د) Intestinal Tuberculosis

پاسخ: ج

▣ **ژیاردیا لامبلیا:** یک پروتوزوای روده‌ای است که به واسطه آب آلوده به مدفوع منتقل می‌شود. ژیاردیا به **مخاط روده کوچک متصل می‌گردد**، اما به نظر **نمی‌رسد به آن تهاجم نماید**. به نظر می‌رسد که یک **اسهال سوءجذبی** در نتیجه آسیب سلول مخاطی توسط مکانیسم‌های ناشناخته ایجاد گردد. مورفولوژی ضایعه از حالت طبیعی تا تخریب کامل پرزها به همراه **انفیلتراسیون التهابی مختلط در لامینا پروپریا** متغیرمی‌باشد (شکل ۱۳-۶).

مثال: بیماری با اسهال خونی مراجعه کرده است وجود کدام یک از عوامل اتیولوژیک زیر احتمال کمتری دارد؟ (پرانترنی - اسفند ۷۸)

الف) Entamoeba histolytica ب) Giardia lamblia
ج) Escherichia coli د) Salmonella typhi

پاسخ: ب

▣ **کریپتوسپوریدیوزیس:** این ارگانیسم عامل اصلی **اسهال کودکان** است و همچنین عارضه بالقوه کشنده **ایدز** نیز می‌باشد. آلودگی آب‌ها و افزایش جمعیت در معرض خطر و آلودگی با حیوانات موجب افزایش این بیماری گردیده‌اند.

▣ **آنتروکولیت نکروزان در نوزاد:** این حالت در **نوزادان نارس یا با وزن پایین** در بدو تولد ایجاد شده و حاصل ترکیبی از نارس بودن عملکرد روده، کلونیزاسیون و تهاجم ارگانیسم‌های بیماریزا و آسیب ایسکمیک می‌باشد. در این بیماری ممکن است **قسمت کوچکی از ایلئوم انتهایی و کولون صعودی یا تمام رودهٔ کوچک و بزرگ** گرفتار شود. در موارد شدید تمام دیوارهٔ روده دچار **خونریزی و گانگرن** می‌شود که باید سریعاً با جراحی خارج شود. علائم بالینی شامل **اتساع شکم، تندرنس در لمس، ایلئوس و اسهال همراه با خون مخفی یا واضح** می‌باشند.

سندرم‌های سوء جذب

شایع‌ترین تظاهر سندرم‌های سوء جذب، **اسهال مزمن** و **Hallmark** آنها، **استئاتوره** می‌باشد و به ۲ علت زیر رخ می‌دهند:

۱ - اختلال در هضم داخل لومنی: که شایع‌ترین علت آن **نارسایی پانکراس** مرتبط با **الکلیسم مزمن و بیماری کرون** می‌باشد.

۲ - نقایص جذب مخاطی: که مثال‌های آن عبارتند از **عدم تحمل لاکتوز و آبتالیپوپروتئینمی.**

▣ **کمبود دی‌ساکاریداز (عدم تحمل لاکتوز):** در صورت کمبود دی‌ساکاریداز، **لاکتوز** در مجرا باقی مانده و منجر به **اسهال و سوءجذب** می‌شود. کمبود ارثی دی‌ساکاریداز **نادر** بوده، لیکن عواقب مهمی دارد زیرا در شیرخواران موجب **عدم تحمل شیر** می‌شود که به **اسهال، کاهش وزن و نارسایی رشد** منجر می‌شود.

نکته : مخاط روده از نظر مورفولوژی طبیعی است. هیچ ناهنجاری مورفولوژیکی در مخاط و سلول‌های مخاطی مشاهده نمی‌گردد (۱۰۰٪ امتحانی).

نکته: تشخیص در اکثر موارد با اندازه‌گیری **سطح هیدروژن تنفسی** صورت می‌گیرد که نشان‌دهنده رشد بیش از حد باکتریایی می‌باشد.

مثال: در بررسی کدام یک از سندرم‌های سوءجذب، میکروسکوپ نوری بیوپسی روده، ضایعه مشخصی دیده نمی‌شود؟ (پرانترنی - اسفند ۷۹)

الف) بیماری ویپل ب) سندرم سلیاک
ج) کمبود دی‌ساکاریداز د) آبتالیپوپروتئینمی

پاسخ: ج

▣ **آبتالیپوپروتئینمی:** آبتالیپوپروتئینمی یک بیماری نادر **اتوزوم مغلوب** است که به علت کمبود **آپولیپوپروتئین B** ایجاد می‌شود. در این بیماری سلول‌های اپیتلیومی مخاط قادر به خارج نمودن **لیپید** نمی‌باشند. این پروتئین برای تبدیل **لیپیدهای رژیم غذایی به شیلومیکرون‌ها** و تحویل آنها به **مجاری لنفی روده‌ای** لازم است؛ لذا در سلول‌های جذبی مخاطی، **انکلوزیون‌های واکوئل‌دار چربی** ایجاد می‌گردند، لیکن مخاط از سایر جهات طبیعی است.

نکته : اسهال، استئاتوره و نارسایی رشد در شیرخواران مهمترین علایم این بیماری می‌باشند.

نکته : در خون محیطی این بیماران اریتروسیت‌ها تغییرشکل یافته به صورت **سلول‌های خاردار** (Burr Cells) به نام آکانتوسیتوز (Acanthocytosis) مشاهده می‌گردد.

1- Flask - shaped

مثال: بیمار، کودک شیرخواری است که با اسهال و استئاتوره که در بیوپسی مخاط روده، در سلول‌های اپی‌تلیالی واکوئل‌های چربی وجود داشته و در بررسی خون محیطی Burr Cells دیده می‌شود. کدام بیماری، محتمل‌تر می‌باشد؟ (دستیاری - بهمن ۸۰)

الف) Abetalipoproteinemia ب) Celiac Sprue

ج) Tropical Sprue د) Lactose intolerance

پاسخ: الف

▣ **آنتروپاتی حساس به‌گلوتن (اسپروی سلیاک):** یک علت غیرعفونی سوءجذب است که به دنبال کاهش سطح جذبی رودهٔ باریک بوجود می‌آید. اختلال اصلی در این بیماری حساسیت به گلوتن یکی از اجزای گندم و غلات مربوطه (جو دو سر، جو معمولی، چاودار) می‌باشد. پپتیدهای گلیادین به وسیله سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن HLA-DQ8 و HLA-DQ2 مخصوص بیماری سلیاک به سلول‌های $T cell CD4^+$ در لامینا پروپریای روده کوچک عرضه می‌شوند و در نتیجه پاسخ ایمنی به گلوتن ایجاد می‌گردد؛ بنابراین استعداد ژنتیکی قوی برای این بیماری وجود دارد. ۹۵٪ بیماران هاپلوتایپ HLA-DQ2 را داشته و سایر بیماران نیز اکثراً HLA-DQ8 را دارند.

۱ - تماس زودهنگام، سیستم ایمنی شیرخوار با مقدار بالای گلیادین، سبب تظاهر بالینی بیماری در سال‌های آینده می‌شود.

۲ - مخاط روده پس از مواجهه با گلوتن، سلول‌های $CD8^+$ دارای گیرندهٔ NKG2D مرتبط با سلول NK و تعداد زیادی سلول $CD4^+$ را جمع می‌کند. بنابراین پاتولوژی روده‌ای از استرس وارده به سلول‌های اپیتلیال به علت حساسیت به گلیادین و مرگ آنها توسط سلول‌های $CD8+$ رخ می‌دهد.

۳ - اثر پاسخ ایمنی می‌تواند صاف شدن کلیهٔ پرزهای مخاطی با شدت بیشتر در پروگزیمال روده نسبت به دیستال آن باشد.

۴ - خطر ایجاد بیماری‌های بدخیم مانند لنفوم‌های روده‌ای به خصوص لنفوم سلول T و سایر بدخیمی‌ها مانند کارسینوم دستگاه گوارش و پستان در این بیماران افزایش یافته است. در برخی بیماران مبتلا به سلیاک، یک اختلال پوستی به نام درماتیت هرپتی‌فرم با بیماری همراه است.

۵ - حذف گلوتن از رژیم غذایی می‌تواند موجب بهبودی گردد.

مثال: در بررسی بیوپسی مخاط دوازدهه یک دختر ۱۸ ساله که با شکایت ضعف و اسهال مراجعه کرده است، پرزهای روده پهن شده‌اند و فضای لامیناپروپریا، ارتشاح شدید لنفوسیت و پلاسماسل به همراه ورود سلول‌های التهابی به داخل فضاهای اپی‌تلیال و آسیب آنتروسیت‌ها را نشان می‌دهد. میزان IgA Anti-endomysial autoantibody در سرم بیمار بالا می‌باشد. در رابطه با این بیماری کدام گزینه صحیح است؟ (دستیاری - اسفند ۸۵)

الف) عامل مولد بیماری یک نوع Gram-positive Actinomycete می‌باشد.

ب) وجود تعداد زیاد سلول خاردار (Acanthocyte) در گستره خون محیطی

ج) افزایش خطر ابتلا به Intestinal T-cell Lymphoma

د) در مراحل پیشرفته، صدمه در تمامی سطوح روده باریک (از دوازدهه تا ایلئوم) مشاهده می‌گردد.

پاسخ: ج

▣ **اسپروی تروپیکال:** یک بیماری شبیه سلیاک است که بیشتر در نواحی گرمسیر ایجاد شده و هیچ عامل پاتوژن اختصاصی برای آن مشخص نشده ولی ایجاد سوء جذب در عرض چند روز تا چند هفته بعد از یک عفونت روده‌ای حاد اسهالی و پاسخ سریع به آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، مطرح کنندهٔ یک پروسهٔ عفونی می‌باشد. تغییرات رودهٔ کوچک از حالت نزدیک به طبیعی تا آنتریت منتشر و شدید به همراه پهن شدن پرزها متغیر است. برخلاف اسپروی سلیاک تمام سطوح رودهٔ کوچک درگیر می‌شود.

▣ **بیماری ویپل:** نوعی عفونت سیستمیک نادر است که می‌تواند هر عضوی از بدن را درگیر سازد، ولی عمدتاً روده، CNS و مفاصل را مبتلا می‌کند. مشخصهٔ اصلی بیماری ویپل وجود ماکروفاژهای متسع فراوان در لامینا پروپریای مخاط روده کوچک می‌باشد. ماکروفاژهای مشابه می‌توانند در مغز، بافت سینوویال مفاصل مبتلا و سایر نقاط مشاهده شوند.

۱ - در زیر میکروسکوپ الکترونی، مخاط روده کوچک مملو از ماکروفاژهای متورم PAS مثبت در لامینا پروپریا می‌باشد که حاوی اکتینومایست‌های گرم مثبت به نام تروفریما ویپلی هستند (مهمترین ویژگی تشخیصی).

۲ - در قسمت‌های درگیر التهاب وجود ندارد.

۳ - این بیماری معمولاً در مردان و در دهه‌های ۴ تا ۵ ایجاد شده و یک سندرم سوء جذبی است که ممکن است همراه با لنفادنوپاتی، هیپرپیگمانتاسیون، پلی‌آرتریت و شکایات مبهم CNS باشد.

۴ - معمولاً پاسخ سریع به درمان آنتی‌بیوتیکی وجود دارد.

مثال: آقای ۴۵ ساله به علت تیره‌شدن رنگ پوست، اسهال مزمن و درد مبهم مفاصل به پزشک مراجعه کرده است. در معاینه فیزیکی تب مختصر دارد. در بررسی رادیولوژیک بزرگ شدن عقده‌های لنفاوی شکمی قابل تشخیص است. در بیوپسی روده باریک، پهن شدن پرزها (ویلی‌ها) همراه با افزایش ماکروفاژهای PAS مثبت در آستر مخاطی دیده می‌شود. به دنبال مصرف آنتی‌بیوتیک بهبودی قابل توجهی حاصل می‌شود. تشخیص عبارت است از: (دستیاری - بهمن ۸۰)

الف) بیماری سلیاک (Celiac disease)

ب) آمیبیازیس (Amebiasis)

ج) لنفوم (Lymphoma)

د) بیماری ویپل (Whipple's disease)

پاسخ: د

مثال: آقایی ۴۵ ساله به علت دردهای مفصلی به پزشک مراجعه کرده است. در سابقه وی اسهال حجیم و چرب نیز ذکر می‌شود. در معاینه پاپول‌های هیپرپیگمانته همراه با لنفادنوپاتی جلب نظر می‌کند. در بیوپسی روده باریک وجود کدام یافته زیر محتمل‌تر است؟ (پرانترنی - اسفند ۸۵)

الف) صاف شدن ویلوزیته‌ها همراه با ارتشاح شدید لنفوسیتی

ب) تجمع ماکروفاژهای PAS مثبت در لامینا پروپریا

ج) باسیل‌های گرم منفی دارای اسپور در سلول‌های اپی‌تلیالی

د) دیسپلازی سلول‌های اپی‌تلیالی همراه با غدد غیرطبیعی

پاسخ: ب

مثال: مرد ۴۵ ساله‌ای، با سابقه اسهال چند ماهه، دردهای مفصلی و سردردهای مبهم مراجعه کرده است. در بیوپسی روده کوچک ماکروفاژهای متورم حاوی مواد PAS مثبت در لاميناپروپریا دیده می‌شود، محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی - اسفند ۸۷)

الف) بیماری ویپل ب) آبتالیپوپروتئینمی

ج) بیماری سلیاک د) سل روده‌ای

پاسخ: الف

بیماری‌های التهابی روده

شامل دو بیماری کرون (CD) و کولیت اولسراتیو (UC) می‌باشند که به علت پاسخ ایمنی موضعی غیرطبیعی علیه فلور نرمال روده و شاید برخی آنتی‌ژن‌های خودی در فرد مستعد از نظر ژنتیکی رخ می‌دهند. کرون یک بیماری گرانولوماتوز است که می‌تواند هر نقطه از دستگاه گوارش را گرفتار کند و کولیت اولسرو یک بیماری غیرگرانولوماتوز محدود به کولون می‌باشد.

▣ **اتیولوژی و پاتوژنز:** از جمله مواردی که به‌نظر می‌رسد در ایجاد این دو بیماری نقش داشته باشند می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

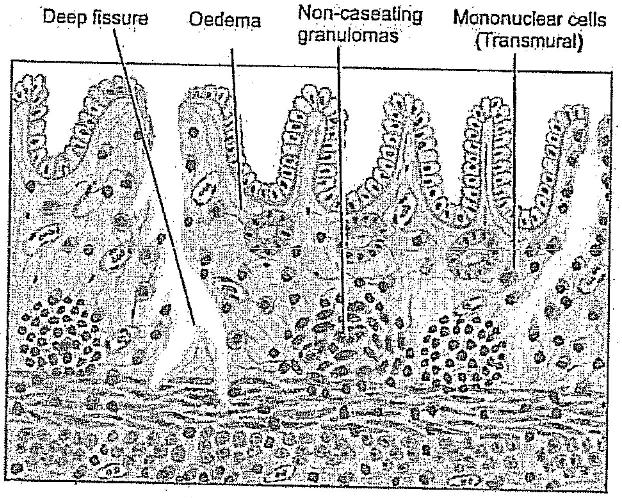
۱ - **استعداد ژنتیکی:** ۱۵٪ از افراد مبتلا به IBD، خویشاوندان درجه یک مبتلا دارند. کولیت اولسراتیو با HLA-DRB1 همراه است در حالیکه در حدود ۳۰٪ از آمریکایی‌های مبتلا به کرون، آلل‌های HLA-DR7 و HLA-DQ4 دیده می‌شوند. ژن‌های غیر HLA نیز با این بیماری‌ها مرتبطند از جمله:

الف) ژن NOD2 (یا CARD 15): که در ۲۵٪ از مبتلایان به کرون دچار موتاسیون می‌شود.

ب) ژن گیرندهٔ IL-23: IL-23، سبب تحریک تولید IL-17 توسط سلول‌های T می‌شود و IL-17 در واکنش‌های التهابی IBD دخیل است.

۲ - **فاکتورهای ایمونولوژیک:** مشخص نیست که پاسخ‌های ایمنی در IBD علیه آنتی ژن‌های خودی اپی‌تلیوم روده‌ای هستند یا آنتی‌ژن‌های باکتریایی.

نکته: به نظر می‌رسد که در هر دو بیماری کرون و کولیت اولسراتیو، سلول‌های CD_4^+، عوامل آسیب رسان اولیه باشند. آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی



شکل ۱۴-۶. نمای میکروسکوپی بیماری کرون در ایلئوم

ضد نوتروفیلی (ANCA) و آنتی بادی‌های ضد تروپومیوزین، که در مبتلایان به کولیت اولسراتیو یافت می‌شوند، ظاهراً نقش پاتولوژیک ندارند.

نکته : برخلاف تصور گذشته مبنی بر ایجاد بیماری کرون به علت واکنش افزایش حساسیت تأخیری مزمن توسط سلول‌های TH1 مولد INF-γ، یافته‌های اخیر در مطالعات موشی نشانگر التهاب بافتی به علت IL-17 تولید شده توسط گروهی از سلول‌های T به نام **TH17** هستند.

نکته : احتمالاً پاسخ سلول‌های T در کولیت اولسراتیو، **غالب نیست**.

نکته : ممکن است سیتوکین التهابی TNF در پاتوژنز بیماری کرون نقش داشته باشد و بنابراین درمان با **آنتاگونیست‌های TNF**، مؤثر واقع شود.

۳ ـ **فاکتورهای میکروبی**: مسیر مشترک نهایی در بیماری‌های التهابی روده، **التهاب** می‌باشد. التهاب منجر به **اختلال در عملکرد سد مخاطی و از بین رفتن عملکرد جذبی سلول‌های اپیتلیومی** خواهد شد. مجموعهٔ این حوادث باعث ایجاد **اسهال خونی متناوب** می‌شود.

نکته : مفیدترین تست تشخیصی، **شناسایی آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیلی دور هسته‌ای** است که در ۷۵٪ از مبتلایان به کولیت اولسراتیو و تنها ۱۱٪ از مبتلایان به بیماری کرون یافت می‌شود.

▣ **بیماری کرون (CD)**: بیماری کرون ممکن است هر قسمت از دستگاه گوارشی از دهان تا مقعد را درگیر کند. ولی بیشتر در **ایلئوم انتهایی** رخ می‌دهد. این بیماری باید به عنوان یک بیماری التهابی سیستمیک با درگیری **غالب گوارشی**، در نظر گرفته شود. بیماری فعال غالباً **با عوارض خارج روده‌ای با منشأ ایمنی** همراهی دارد. ویژگی‌های بیماری کرون عبارتند از: ۱) التهاب و آسیب مخاطی منجر به درگیری ترانس مورال روده با حدود واضح می‌شوند. ۲) گرانولوم غیرپنیری وجود دارد و ۳) تشکیل فیستول (شکل ۱۴-۶)

◎ اپیدمیولوژی: شیوع این بیماری **اندکی کمتر** از کولیت اولسراتیو می‌باشد ولی امروزه رو به افزایش است. در هر سنی **از ابتدای کودکی تا سنین بالا** می‌تواند ظاهر شود. پیک بروز در **دهه‌های دوم و سوم** زندگی است. **زنان** بیش از مردان و **سفیدپوستان** بیشتر از غیرسفیدپوستان مبتلا می‌گردند.

◎ مورفولوژی: توزیع گرفتاری ظاهری آن در **روده کوچک به تنهایی (۳۰٪)، روده کوچک و کولون (۴۰٪) و کولون (۳۰٪)** است. کرون در دئودنوم، معده، مری و دهان غیرمعمول است. **درگیری اطراف مقعد** شایع‌تر است. کرون در موارد بسیار پیشرفته با مشخصات زیر همراه است:

۱ ـ درگیری ترانس مورال جدار روده که با حدودی مشخص از قسمت سالم جدا می‌شود (Skip Lesions).



شکل ۱۵-۶. بیماری کرون در ایلئوم نشان‌دهنده تنگ شدگی لومن، ضخیم شدن دیواره روده، گسترش سروز چربی مزانتریک (Creeping fat) و زخم‌های خطی در سطح مخاطی که با پیکان مشخص شده‌اند.

۲ ـ تشکیل گرانولوم‌های غیرکازئیفیه در ۶۰-۴۰٪ از بیماران.

۳ ـ ایجاد فیشر و فیستول.

ویژگی‌های ماکروسکوپی درگیری روده با کرون عبارتند از: **سروز گرانولر روده‌ای به رنگ خاکستری مات با چربی مزانتریک «خزنده»** چسبیده به آن (Creeping fat)؛ دیواره روده‌ای لاستیکی و ضخیم همراه با ادم، التهاب، فیبروز، هیپرتروفی موسکولاریس پروپریا، تنگی (String sign)؛ زخم‌های مخاطی منگنه‌ای «آفتی» و زخم‌های خطی؛ تمایل به تشکیل فیستول و مجرای سینوسی و قطعات درگیر روده کوچک با حدود کاملاً مشخص و نواحی طبیعی در بین آنها (Skip lesions) (شکل ۱۵-۶).

نکته : در بیماری کرون مجرای داخلی روده، باریک شده و در رادیوگرافی یک جریان باریک از باریم دیده می‌شود که به این علامت String sign می‌گویند.

نکته : در مراحل اولیهٔ بیماری در مخاط روده، **زخم‌های مخاطی کانونی شبیه به زخم‌های خوره‌ای (Canker sores)** و ادم و عدم انسجام طبیعی مخاط وجود دارد که با پیشرفت بیماری زخم‌ها به هم پیوسته و ایجاد **زخم‌های مارپیچی و طویل در طول محور روده** می‌نمایند.

نکته : نمای قلوه سنگی (Cobblestone) در کرون به علت وجود مخاط نسبتاً سالم در بین ضایعات ایجاد می‌گردد.

نکته : **گرانولوم در هر قسمتی از دستگاه گوارش ممکن است وجود داشته باشد؛ ولی عدم وجود گرانولوم تشخیص کرون را رد نمی‌کند.**

◎ تظاهرات بالینی: تابلوی غالب بیماری به صورت **حملات راجعهٔ اسهال، تب، درد شکم، بی‌اشتهایی و کاهش وزن به مدت چند هفته تا چند روز است.** فیستول به لوپ‌های روده‌ای مجاور، پوست پرینه، مثانه، واژن، سوءجذب و سوءتغذیه و از دست رفتن آلبومین (به صورت آنتروپاتی از دست‌دهندهٔ پروتئین) ممکن است روی دهند.

نکته : تظاهرات خارج روده‌ای عبارتند از: **پلی‌آرتریت مهاجر، ساکروایلئیت، اسپوندیلیت آنکیلوزان، اریتم ندوزوم، یووئیت، کلانژیت و آمیلوئیدوز، افزایش خفیف خطر سرطان روده و اوروپاتی انسدادی همراه نفرولیتیاز.**

نکته : درجاتی از **ملنا** در نیمی از بیماران مبتلا به درگیری کولون دیده می‌شود.

نکته : **عوارض ناتوان کنندهٔ** بیماری کرون شامل **فیستول، آبسه‌های شکمی یا پریتونیت و تنگی یا انسداد روده‌ای** می‌باشند.

نکته : حوادث نادر و خطرناک عبارتند از: **خونریزی وسیع روده‌ای، مگاکولون توکسیک، کارسینوم کولون یا رودهٔ کوچک.**

نکته : با وجود آنکه خطر کارسینوم کولون در بیماری کرون افزایش می‌یابد ولی میزان خطر، از بیماری کولیت اولسراتیو کمتر است.

مثال: در بیماری کرون کدام یک از عبارات زیر صحیح است؟
(پرانترنی ـ اسفند ۷۹)

الف) ضایعات می‌توانند هر سطحی از مجرای گوارشی را مبتلا نمایند.
ب) ضایعات به‌طور پیوسته از رکتوم به سمت پروگزیمال توسعه می‌یابند.
ج) بیماری زخمی التهابی است که محدود به مخاط و زیر مخاط می‌باشد.
د) از نظر آسیب‌شناسی با التهاب و تخریب مخاط همراه با واکنش گرانولومای پنیری و شقاق مشخص می‌شود.

پاسخ: الف

مثال: بیماری با حملات درد شکم به مدت چندین سال با پریودهای بدون درد چند ماهه در فواصل به شما مراجعه می‌کند. حملات درد در شب او را از خواب بیدار می‌کند، حملات درد با قارقار شکم همراه است و در هنگام حمله او را تا حدی به جلو خم می‌کند، در معاینه بالینی بجز حساسیت مختصر در RLQ شکم نکته‌ای ندارد، در CBC انجام شده هماتوکریت ۳۸ و ESR = ۵۰ دارد، در Small Bowel Series انجام شده رادیولوژیست وجود String sign را گزارش نموده است، کدام بیماری برای بیمار محتمل‌تر است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۸)

الف) بیماری کرون　　ب) کولیت اولسراتیو
ج) بیماری انگلی استرونژیلوئیدیس روده　　د) Ischemic Bowel Disease

پاسخ: الف

مثال: مرد ۳۵ ساله‌ای با اسهال، درد شکمی کرامپی و تب از چند ماه پیش به درمانگاه گوارش مراجعه کرده و با شک به بیماری التهابی روده تحت بیوپسی تمام ضخامت رکتوم قرار می‌گیرد. وجود کدام مورد زیر در نمونه بیوپسی به نفع تشخیص بیماری کرون است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۹۰)

الف) آبسه‌های کریپتی متعدد
ب) زخم‌های وسیع و شکننده مخاطی با قاعده پهن
ج) تجمعات لنفاوی در لایه‌های بافتی و چربی خارج جداری
د) وجود پولیپ‌های کاذب فراوان در طول مخاط

پاسخ: ج

▣ **کولیت اولسراتیو (UC): کولیت اولسراتیو یک بیماری زخمی ـ التهابی است که کولون را متأثر می‌کند اما بجز شدیدترین موارد به مخاط و زیرمخاط محدود می‌گردد. کولیت اولسراتیو در رکتوم آغاز می‌شود و سپس به صورت پیوسته به سمت پروگزیمال گسترش می‌یابد و گاه تمامی کولون را درگیر می‌سازد.**

نکته‌ای بسیار مهم (۱۰۰٪ امتحانی): تفاوت‌های مهمی که بین کولیت اولسراتیو و بیماری کرون وجود دارند عبارتند از:

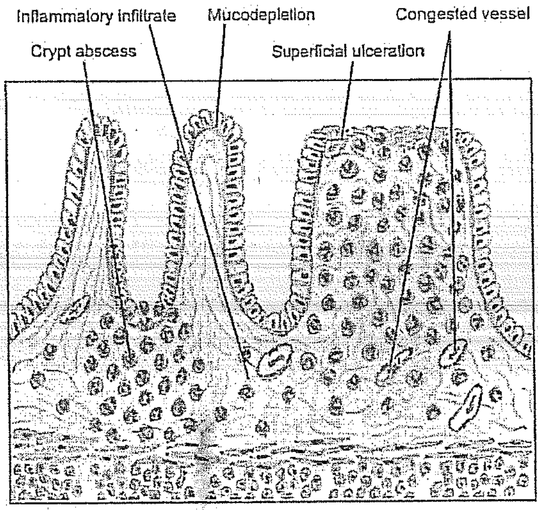
۱ ـ در کولیت اولسراتیو گرانولوم وجود ندارد.
۲ ـ در کولیت اولسراتیو ضایعات پرشی (Skip Lesions) وجود ندارد.
۳ ـ زخم‌های مخاطی در کولیت اولسراتیو به ندرت به زیر مخاط گسترش می‌یابند و فیبروز اندکی وجود دارد.
۴ ـ ضخیم‌شدگی جداری در کولیت اولسراتیو به وجود نمی‌آید و غالباً سطح سروزی به‌طور کامل سالم باقی می‌ماند.
۵ ـ مبتلایان به کولیت اولسراتیو در معرض خطر بیشتری برای کارسینوم قرار دارند.
۶ ـ تظاهرات خارج روده‌ای به خصوص پلی‌آرتریت مهاجر در کولیت اولسراتیو شایع‌تر از کرون می‌باشند.

نکته: خطر سرطان کولورکتال در کولیت اولسراتیو بیشتر از کرون است.

▣ اپیدمیولوژی: کولیت اولسراتیو معمولاً در سنین ۲۵-۲۰ سالگی ظاهر می‌گردد. حداکثر شیوع بین سنین ۳۰-۲۵ سالگی می‌باشد. در مبتلایان به UC و اسپوندیلیت آنکیلوزان، $HLA\text{-}B_{27}$ بیشتر دیده می‌شود که مربوط به اسپوندیلیت آنکیلوزان می‌باشد نه کولیت اولسراتیو. UC در سفیدپوستان شایع‌تر بوده و زنان و مردان را به یک نسبت گرفتار می‌کند.

▣ مورفولوژی: کولیت اولسراتیو در اکثر موارد سبب درگیری رکتوم و رکتوسیگموئید می‌شود. تظاهر به صورت پان‌کولیت، شیوع بسیار کمتری دارد. درگیری کولون به صورت پیوسته بوده و به همین علت ضایعات پرشی (Skip lesions) ایجاد نمی‌شوند.

در کولیت اولسراتیو مخاط کولون دچار احتقان، ادم و گرانولاریتی شده بسیار شکننده می‌باشد و به آسانی خونریزی می‌کند. در بیماری شدید زخم‌هایی با



شکل ۱۶-۶. نمای میکروسکوپی، کولیت اولسراتیو

قاعدهٔ پهن، ایجاد می‌شوند. در کولیت اولسراتیو، جزایر مخاطی رژنره دیده می‌شوند که به سمت بالا برجسته شده و پولیپ‌های کاذب (Pseudopolyps) ایجاد می‌کنند. زخم‌ها همانند بیماری کرون در طول محور کولون قرار می‌گیرند و گاه به شکل زخم‌های مارپیچی در می‌آیند. بندرت ممکن است لامینا پروپریا پاره شده آبسه در مجاورت کولون ایجاد شود.

۱ ـ در کولیت اولسراتیو، اختلال کامل عملکرد نوروموسکولار در اثر تماس مواد مدفوعی با موسکولاریس پروپریا و شبکهٔ عصبی ایجاد می‌شود و سبب تورم و گانگرن کولون می‌شود (مگاکولون توکسیک).

۲ ـ آبسه‌های کریپتی (تجمع نوتروفیل‌ها در درون مجرای کریپت‌ها) برای کولیت اولسراتیو اختصاصی نبوده و در بیماری کرون و یا هر کولیت التهابی حاد دیگر نیز دیده می‌شوند (شکل ۱۶-۶).

۳ ـ در کولیت اولسراتیو برعکس کرون، هیچ گرانولومی دیده نمی‌شود.

۴ ـ مهمترین عارضهٔ کولیت اولسراتیو، کارسینوم کولون می‌باشد که وابسته به دو عامل طول مدت بیماری و وسعت بیماری می‌باشد.

▣ علائم بالینی: از نظر بالینی کولیت اولسراتیو یک اختلال عودکننده و فروکش‌کننده است که با حملات اسهال موکویید خونی که روزها، هفته‌ها یا ماه‌ها طول کشیده و سپس فروکش می‌کند مشخص می‌شود. آغاز بیماری تدریجی بوده و با کرامپ، تنسموس و درد کولیکی قسمت تحتانی شکم که با اجابت مزاج بهبود می‌یابد، همراه است. تشخیص اغلب با کمک اندوسکوپی و بیوپسی صورت می‌گیرد.

مثال: تمام موارد زیر در هر دو بیماری کرون و کولیت اولسراتیو ممکن است بروز کنند، بجز: (پرانترنی ـ شهریور ۷۷)

الف) پیدایش آدنوکارسینوم　　ب) درگیر شدن روده بزرگ
ج) ایجاد فیستول　　د) پیدایش آماس در مفاصل

پاسخ: ج

مثال: کدام یک از عبارت‌های زیر جزء مشخصات کولیت اولسراتیو است؟
(پرانترنی ـ اسفند ۸۰)

الف) وجود گرانولوم‌های تکامل‌یافته در بیوپسی ضایعات
ب) توزیع ضایعات مخاطی به صورت پرشی (Skip Lesions)
ج) افزایش ضخامت جدار کولون به همراه درگیری سطح سروزال
د) تمایل به درگیری رکتوم و رکتوسیگموئید

پاسخ: د

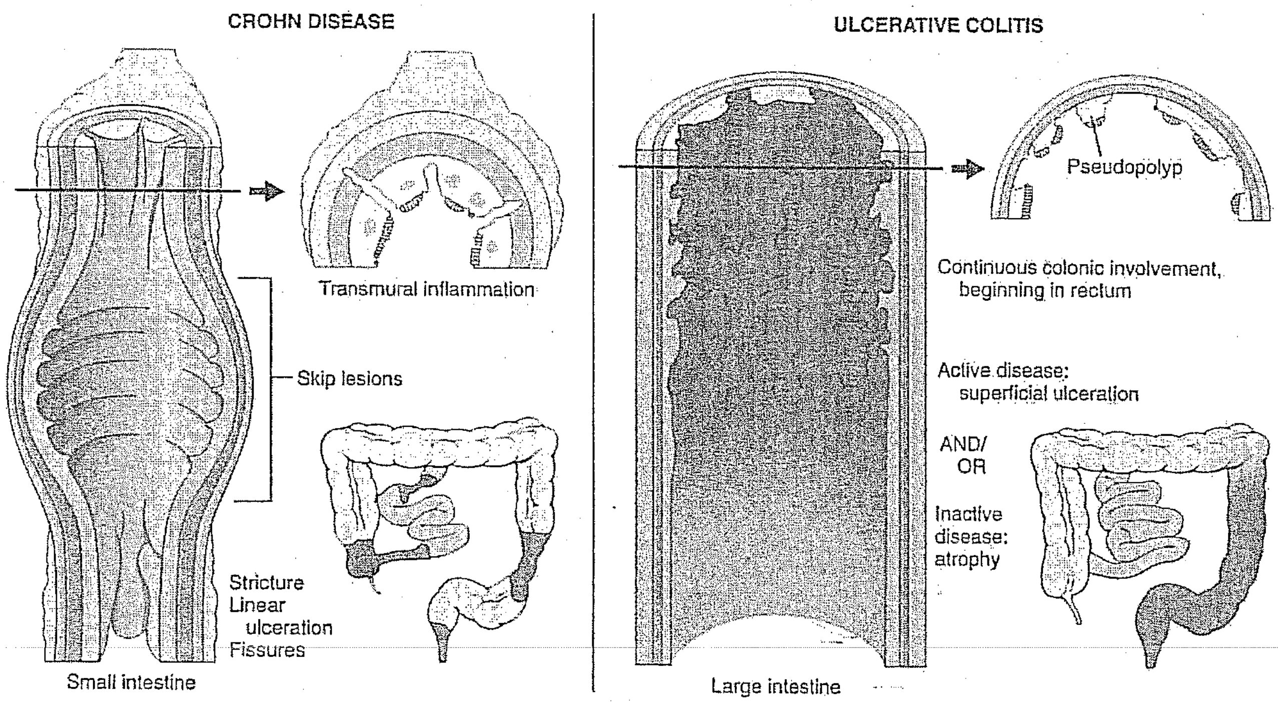
مثال: در بررسی نمونه روده بزرگ فرد مشکوک به بیماری کرون (Crohn disease) وجود کدام گروه از یافته‌های زیر تشخیص را مسجل می‌نماید؟
(دستیاری ـ بهمن ۸۹)

الف) Serositis, Dilatation, Stricture

جدول ۳-۶. ویژگی‌های افتراق دهنده بیماری کرون از کولیت اولسرو[1] (شکل ۱۸-۶)

ویژگی	بیماری کرون (رودهٔ کوچک)	بیماری کرون (کولون)	کولیت اولسرو
▫ ماکروسکوپی			
محل گرفتاری	ایلئوم ± کولون[2]	کولون ± ایلئوم	فقط کولون
نحوه انتشار	ضایعات پرشی	ضایعات پرشی	منتشر
تنگی	در مراحل اولیه	متغیر	دیررس/ نادر
ظاهر دیواره	ضخیم	متغیر	نازک
اتساع	نه	آری	آری
▫ میکروسکوپی			
پولیپ کاذب	ندارد تا مختصر	قابل ملاحظه	قابل ملاحظه
زخم‌ها	عمیق/ خطی	عمیق/ خطی	سطحی
واکنش لنفوئید	قابل ملاحظه	قابل ملاحظه	خفیف
فیبروز	قابل ملاحظه	متوسط	خفیف
سروزیت	قابل ملاحظه	متغیر	خفیف تا هیچ
گرانولوم	آری (۴۰ تا ۶۰٪)	آری (۴۰ تا ۶۰٪)	نه
فیستول/ سینوس	آری	نه	نه
▫ بالینی			
سوءجذب چربی/ ویتامین	آری	آری، در صورت گرفتاری ایلئوم	نه
پتانسیل بدخیمی	آری	آری	آری
پاسخ به جراحی[3]	ضعیف	متوسط	خوب

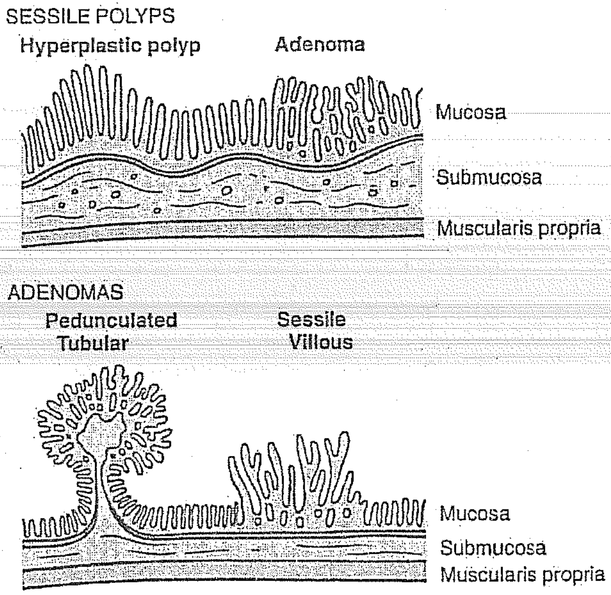
۱. تمام خصوصیات در یک فرد ایجاد نمی‌شوند.
۲. بیماری کرون در مناطق دیگر رودهٔ کوچک هم می‌تواند رخ دهد.
۳. براساس احتمال عود بیماری پس از برداشتن قطعه درگیر توسط جراحی



شکل ۱۷-۶. مقایسه کولیت اولسراتیو با بیماری کرون

ب) Lymphoid reaction, Ulcler, Pseudopolyp
ج) Skip lesion, Fistula, Granuloma
د) Thin wall, Ulcer, Fibrosis

پاسخ: ج



شکل ۱۸-۶ دو نوع پولیپ بدون پایه (هیپرپلاستیک و آدنوم) و دو نوع آدنوم (پایه‌دار و بدون پایه)

تومورهای رودهٔ کوچک و بزرگ

▣ پولیپ: یک تودهٔ تومورال است که به داخل لومن روده برجسته شده و می‌تواند پایه‌دار (پدانکوله) و یا چسبیده و بدون پایه (Sessile) باشد. پولیپ‌هایی که در اثر بلوغ، التهاب و ساختار غیرطبیعی مخاطی ایجاد می‌شوند، اغلب غیرنئوپلاستیک و خوش‌خیم می‌باشند مانند پولیپ هیپرپلاستیک. در مقابل پولیپ هایی که در اثر تکثیر و دیسپلازی اپیتلیوم ایجاد می‌شوند، پولیپ‌های آدنوماتو نام دارند و نئوپلاستیک و پیش زمینهٔ کارسینوم می‌باشند (شکل ۱۸-۶).

نکته : پولیپ‌های هیپرپلاستیک، شایع‌ترین پولیپ‌های کولون ورکتوم می‌باشند و در صورت منفرد بودن، خطر بدخیمی ندارند.

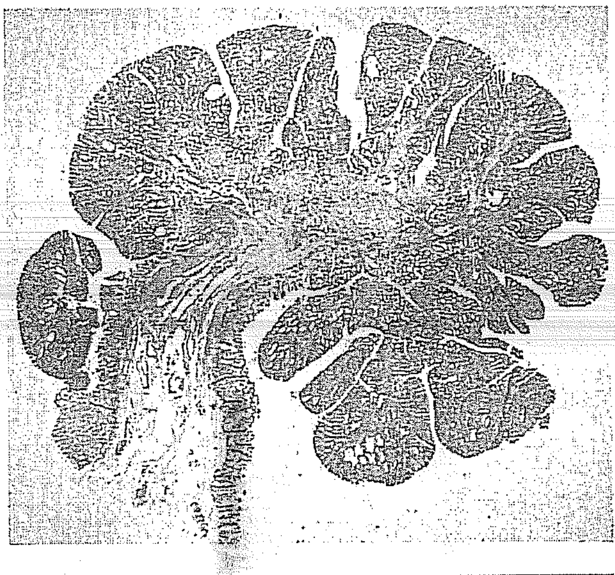
نکته : ضایعه‌ای به نام آدنوم مضرس فاقد پایه[1] که تشابهاتی با پولیپ‌های هیپرپلاستیک دارد می‌تواند خطر بدخیمی داشته باشد.

▣ پولیپ‌های غیرنئوپلاستیک کولون: این پولیپ‌ها غالباً بی‌خطر بوده و ۹۰٪ پولیپ‌های اپیتلیال کولون را تشکیل می‌دهند. پولیپ‌های غیرنئوپلاستیک عبارتند از:

● پولیپ هیپرپلاستیک: در بیش از ۵۰٪ از اشخاص بالای ۶۰ سال مشاهده می‌گردد. این پولیپ‌ها به شکل برجستگی مخاطی کوچک (کمتر از 5mm) و نرم و نیم کره‌ای مشاهده می‌شوند، در اغلب موارد متعدد هستند. بیش از ۵۰٪ آنها در رکتوسیگموئید ایجاد می‌شوند. از نظر هیستولوژیک از کریپت‌های فراوان پوشیده از سلول‌های اپیتلیال جذبی یا سلول‌های گابلت تشکیل گشته‌اند که توسط لامیناپروپریای ظریفی از هم جدا شده‌اند. اگرچه این پولیپ‌ها فاقد خطر بدخیمی هستند ولی بعضی از پولیپ‌های هیپرپلاستیک کولون راست می‌توانند پیش‌ساز کارسینوم کولورکتال باشند.

● پولیپ جوانی (Juvenile): یک مالفورماسیون هامارتومی روده و معمولاً به صورت منفرد است. اکثر موارد بیماری در اطفال زیر ۵ سال اتفاق می‌افتد و اغلب در رکتوم وجود دارند. در بزرگسالان به آنها پولیپ‌های احتباسی (Retention polyps) گفته می‌شود.

نکته : این ضایعات از نظر اندازه در اطفال، بزرگ (با قطر ۱ تا ۳ سانتی‌متر) و در بزرگسالان، کوچک هستند. گرد، نرم و کمی لبوله بوده و ممکن است پایه‌ای تا حد ۲ سانتی‌متر داشته باشند و فاقد خطر بدخیمی می‌باشند.



شکل ۱۹-۶ آدنوم پایه‌دار (Pedunculated)

▣ آدنوم‌ها: پولیپ‌های نئوپلاستیک هستند که می‌توانند پایه‌دار و کوچک و یا بزرگ و بدون پایه باشند. شیوع آدنوم‌ها بعد از ۶۰ سالگی به ۵۰٪ نزدیک می‌شود و در بسیاری از موارد متعدد هستند. تمام آدنوم‌ها در نتیجه دیسپلازی پرولیفراتیو اپی‌تلیالی بوجود می‌آیند، که ممکن است خفیف یا شدید باشند و ایجاد کارسینوم In-Situ نمایند. آدنوکارسینوم‌ها غالباً از آدنوم‌ها منشأ می‌گیرند. ۴ شکل بافتی آدنوم‌ها عبارتند از: ۱. آدنوم توبولار، ۲. آدنوم ویلوس، ۳. آدنوم توبولوویلوس، ۴. آدنوم‌های بدون پایهٔ مضرس (شکل ۱۹-۶).

نکته : آدنوم‌های توبولی شایع‌ترین نوع و آدنوم‌های ویلوس غیرشایع‌ترین نوع می‌باشند.

● آدنوم‌های توبولی: غالباً کوچک و پایه دار بوده می‌توانند در هر قسمتی از کولون ایجاد شوند ولی ۵۰٪ از آنها در رکتوسیگموئید یافت می‌شوند که این نسبت با افزایش سن بیشتر می‌شود. این ضایعات در نیمی از موارد منفرد هستند و در بقیه موارد دو یا چند ضایعه وجود دارد. آدنوم‌های توبولی بزرگتر که قطری تا 2/5cm دارند، اکثراً دارای پایه‌ای ظریف (1-2cm) با سرهای تمشکی (Rasberry like) هستند. یک یافته شایع در هر آدنومی اروزیون سطحی اپیتلیوم در اثر ترومای مکانیکی می‌باشد.

نکته : از نظر هیستولوژیک، پایهٔ آنها از مخاط طبیعی کولون پوشیده شده اما سر آنها دارای اپیتلیوم نئوپلاستیک به شکل غدد منشعب می‌باشد که با سلول‌های بلند و هیپرکروم مفروش شده است.

● آدنوم‌های ویلوس: معمولاً بزرگ و بدون پایه بوده و غالباً در افراد مسن دیده می‌شوند. شایع‌ترین مکان آنها رکتوم و رکتوسیگموئید است. اکثراً به‌صورت توده‌هایی مخملی یا گل کلمی با قطری حدود ۱۰ سانتی‌متر هستند که به اندازهٔ ۳-۱ سانتی‌متر از مخاط طبیعی به سمت بالا برجسته شده‌اند.

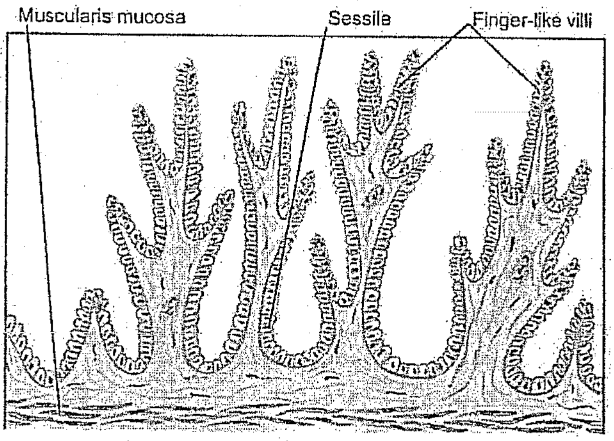
نکته : از نظر هیستولوژیک دارای برجستگی‌های پرزی شکل و برگ مانند مخاطی هستند.

نکته : در ۴۰٪ موارد کارسینوم مهاجم دیده می‌شود که با اندازهٔ پولیپ در ارتباط است.

نکته : بزرگترین و خطرناک‌ترین پولیپ‌های اپی‌تلیالی، آدنوم‌های ویلوس هستند (شکل ۲۰-۶).

● آدنوم‌های توبولوویلوس: دارای مخلوطی از مناطق توبولی و ویلوسی می‌باشند. تمام مشخصات این گروه از جمله شیوع آنها، پایه‌دار بودن، اندازه،

1- Sessile serrated adenoma



شکل ۲۰-۶. آدنوم ویلوس

شدت دیسپلازی و خطر ایجاد کارسینوم، در حد واسط آدنوم‌های توبولی و ویلوسی قرار دارد.

۱ ـ خطر وجود بدخیمی با سه ویژگی وابسته به یکدیگر ارتباط دارد: اندازه پولیپ، ساختمان بافتی و شدت دیسپلازی.

۲ ـ آدنوم‌های بزرگ به احتمال بیشتری دچار بدخیمی می‌گردد.

۳ ـ آدنوم‌های ویلوس به احتمال بیشتری دچار بدخیمی می‌شوند.

۴ ـ ایجاد سرطان در آدنوم‌های توبولی با قطر کمتر از ۱ سانتی‌متر نادر است.

۵ ـ احتمال بروز بدخیمی در آدنوم‌های بزرگ و بدون پایه، بیشتر از سایر موارد می‌باشد.

۶ ـ اندازهٔ حداکثر قطر پولیپ مهمترین معیار احتمال ایجاد کارسینوم توسط یک آدنوم است.

۷ ـ تمام آدنوم‌ها، صرف‌نظر از محل آنها در دستگاه گوارش باید به عنوان **ضایعات بالقوه بدخیم** درنظر گرفته شوند و خارج کردن فوری و کافی آنها ضروری است.

۸ـ آدنوم‌های ویلوس که دیستال‌تر قرار گرفته‌اند می‌توانند **مواد موکوئیدی غنی از پروتئین و پتاسیم** ترشح کنند و سبب **هیپوپروتئینمی و هیپوکالمی** شوند.

مثال: **شانس پدیدآمدن آدنوکارسینوم مهاجم در کدام یک از ضایعات زیر بیشتر است؟** (پرانترنی ـ مهر ۷۸)

الف) Tubular Adenoma ب) Juvenile Polyp

ج) Hyperplastic Polyp د) Villous Adenoma

پاسخ: د

▣ **سندرم‌های پولیپوز خانوادگی:** اختلالات اتوزومال غالب هستند و به علت گرایش برای **تغییر به سمت بدخیمی** اهمیت دارند (شکل ۲۱-۶).

در **پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP)، ۲۵۰۰-۵۰۰ عدد آدنوم کولونی** وجود دارد که وجود حداقل ۱۰۰ عدد از آنها برای تشخیص لازم است. پولیپ‌ها غالباً آدنوم‌های توبولی می‌باشند ولی گاهی ممکن است نوع ویلوس هم دیده شود. سن پدیدارشدن آنها در نوجوانی یا ابتدای بزرگسالی است. **ریسک ایجاد کانسر کولون تا میانسالی ۱۰۰٪ می‌باشد مگر آنکه یک کولکتومی پروفیلاکتیک انجام شده باشد.**

نکته: نقص ژنتیکی مساعدکنندهٔ FAP بر روی **کروموزوم 5q21** قرار دارد.

نکته: در سندرم گاردنر و سندرم تورکو علاوه بر پولیپ‌های روده‌ای، **تومورهای خارج روده‌ای مانند استئوم‌ها، گلیوم‌ها و تومورهای بافت همبند** نیز مشاهده می‌شوند.

▣ **پولیپ‌های پوتز جگرز (Peutz-Jeghers):** پولیپ‌های هامارتومی غیرشایعی می‌باشند که بخشی از سندرم پوتز جگرز هستند. سندرم نادر پوتز جگرز، **طرح اتوزومی غالب و پیگمانتاسیون ملانینی سطوح پوستی و مخاطی دارد.**

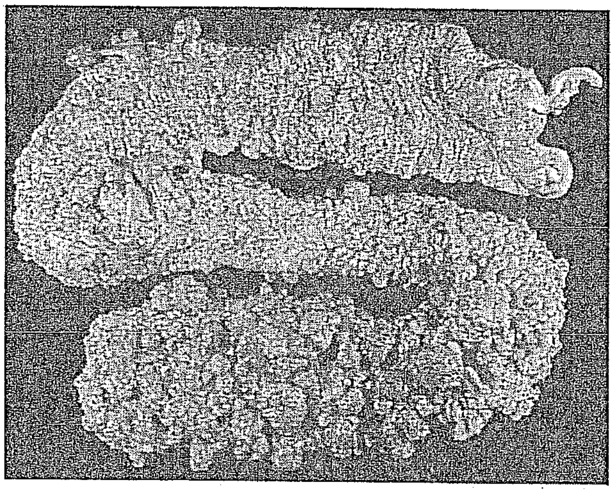
جدول ۳-۶. مرحله‌بندی TNM برای کانسرهای کولون

▣ **تومور (T)**
صفر = بدون هیچ ضایعه
is = درجا (محدود به مخاط)
۱ = تهاجم به زیرمخاط
۲ = تهاجم به موسکولاریس پروپریا
۳ = تهاجم به زیر سروز یا چربی غیرصفاقی اطراف کولون
۴ = تهاجم به ارگان‌های مجاور

▣ **غدد لنفاوی (N)**
صفر = بدون هیچ ضایعه
۱ = ۱ تا ۳ غده لنفاوی اطراف کولون مثبت باشد
۲ = مساوی یا بیش از ۴ غده لنفاوی اطراف کولون مثبت باشد
۳ = هر تعداد غده لنفاوی در طول یک رگ خونی مثبت باشد

▣ **متاستاز دوردست (M)**
صفر = بدون هیچ ضایعه‌ای
۱ = متاستاز دوردست

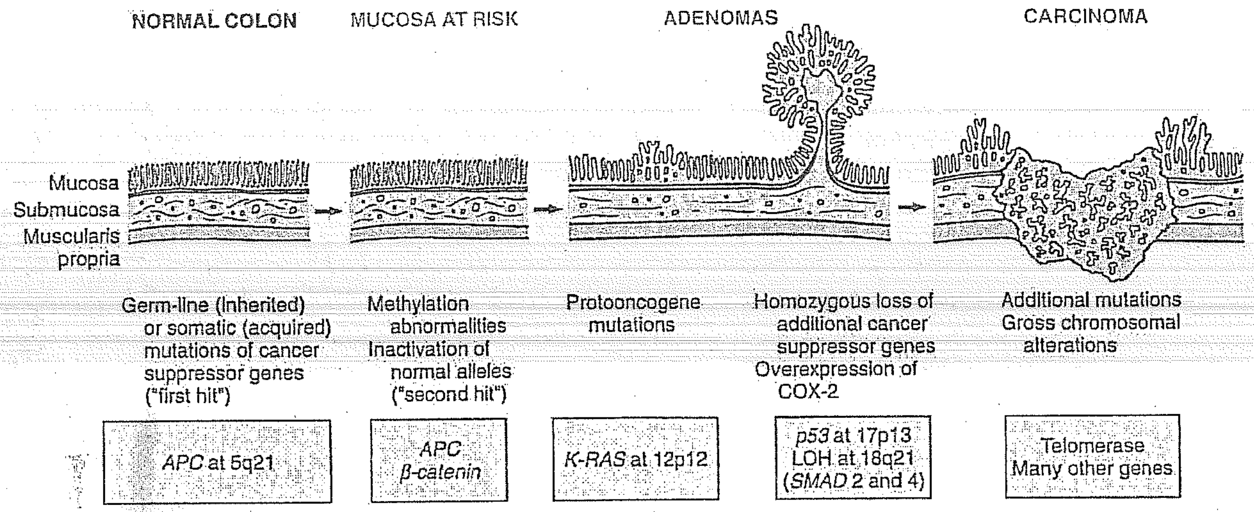
▣ **میزان بقای ۵ ساله**
T_1: ۹۷٪
T_2: ۹۰٪
T: ۷۸٪
T_4: ۶۳٪
هر درجه از T: N_1: M_0: ۶۶٪
هر درجه از T: N_2: M_0: ۳۷٪
هر درجه از T: N_3: M_0: نامعلوم
هر حالتی از M_1: ۴٪



شکل ۲۱-۶. پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP). تعداد بی‌شماری آدنوم پولیپوئید در روده دیده می‌شود.

این سندرم به علت **جهش در ژن LKB1** در رده سلول‌های زایا، ایجاد می‌گردد. ژن مزبور، یک سرین ترئونین کیناز را کد می‌کند. **سندرم Cowden**، نیز با **پولیپ‌های هامارتومی مجرای گوارشی** و افزایش خطر **نئوپلاسم‌های تیروئید، پستان، رحم و پوست** مشخص می‌گردد. سندرم Cowden توسط **موتاسیون ژن سرکوبگر تومور PTEN** (همولوگ فسفاتاز و تنسین [Tensin]) در سطح سلول‌های زایا، ایجاد می‌شود.

نکته: سندرم Peutz Jeghers و Cowden مانند دیگر سندرم‌های پولیپوز خانوادگی، با **خطر بالای بدخیمی‌های روده‌ای و خارج روده‌ای** همراه هستند.



شکل ۲۲-۶. تغییرات مولکولی و مورفولوژیک تبدیل آدنوم به کارسینوم. از دست دادن ژن سرکوبگر تومور APC اولین اتفاق در ایجاد آدنوم است.

مثال: در بررسی بافت‌شناسی پولیپ روده بزرگ خانم جوانی که مبتلا به ضایعات رنگی (هیپرپیگمانته) پوست و مخاط دهان می‌باشد، غدد با اندازه متفاوت همراه با افزایش بافت عضلانی دیده می‌شود. تشخیص به احتمال قوی عبارت است از؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۴)

الف) آدنوم توبولر　　ب) آدنوم ویلوس
ج) سندرم پوتز جگرز　　د) سندرم پولیپوز

پاسخ: ج

کارسینوم کولورکتال

در حدود ۹۸٪ از کلیه سرطان‌های کولون از نوع آدنوکارسینوم هستند و اغلب در پولیپ‌های آدنوماتویی ایجاد می‌شوند که توسط خارج‌سازی قابل درمان می‌باشند. بالاترین میزان بروز در سنین ۷۰-۶۰ سالگی است.

نکته: در صورت مشاهده سرطان کولورکتال در یک شخص جوان باید به کولیت اولسراتیو قبلی یا یکی از سندرم‌های پولیپوز شک کرد.

نکته: مبتلایان به سندرم HNPCC (سندرم لینچ یا سندرم سرطان کولورکتال غیر پولیپوز ارثی) که به علت موتاسیون‌هایی در ژن‌های ترمیم کنندهٔ DNA در سطح سلول‌های زایا رخ می‌دهد، در معرض خطر افزایش یافتهٔ سرطان‌های کولورکتال و همچنین تومورهایی مانند کلانژیوکارسینوما هستند.

نکته: آدنوم‌ها ضایعات پیش‌ساز کارسینوم‌های کولورکتال می‌باشند.

سرطان کولورکتال در مردان شایع‌تر است و دارای یک توزیع جغرافیایی متفاوت می‌باشد که احتمالاً به نوع رژیم غذایی مربوط می‌باشد. عوامل مؤثر موجود در رژیم غذایی که سبب افزایش ایجاد سرطان کولورکتال می‌شوند عبارتند از: ۱ـ محتوای پایین فیبر غیرقابل جذب سبزیجات، ۲ـ مقادیر بالای کربوهیدرات تصفیه شده، ۳ـ میزان بالای چربی (به‌عنوان مثال در گوشت) و ۴ـ کاهش مصرف مواد غذایی محافظت‌کننده مانند ویتامین‌های C، A و E.

چندین مطالعه پیشنهاد می‌کنند که استفاده از آسپیرین و سایر NSAIDها سبب حفاظت در برابر کانسر کولورکتال می‌گردند. مکانیسم احتمالی مهار سیکلوکسیژناز ۲ (Cox-2) می‌باشد که این آنزیم در ۹۰٪ از کارسینوم‌های کولورکتال و ۹۰-۴۰٪ آدنوم‌ها، بیش از حد بیان می‌شود. ممکن است برخی اثرات در ایجاد کارسینوژنز، ناشی از تولید PGE_2 باشد. اعمال PGE_2 عبارتند از: تسهیل تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال، مهار آپوپتوز و افزایش آنژیوژنز.

مسیر توالی آدنوم ـ کارسینوم مسئول حدود ۸۰٪ کانسرهای کولون اسپورادیک می‌باشد. تغییرات ژنتیکی ایجاد شده در این مسیر عبارتند از (شکل ۲۲-۶):

۱ ـ از دست‌دادن ژن سرکوبگر تومور APC: که اولین اتفاق در تشکیل آدنوم می‌باشد. در ۸۰-۶۰٪ کانسرهای اسپورادیک کولون، موتاسیون APC وجود دارد.

۲ ـ موتاسیون K-Ras: ژن K-Ras در انتقال پیام داخل سلولی نقش داشته و در ۵۰٪ آدنوم‌های بالای 1cm و ۵۰٪ کارسینوم‌ها، دچار موتاسیون می‌شود.

۳ ـ حذف 18q21 (18q21 deletion): سه ژن در این ناحیه از کروموزوم وجود دارند که عبارتند از:

الف) DCC (که در کارسینوم کولون حذف می‌گردند)، ب) SMAD4؛ ج) SMAD2.

نکته: ژن‌های SMAD بیشترین ارتباط را با کارسینوژنز کولون دارند.

۴ ـ فقدان TP53: از دست رفتن TP53 در ۸۰-۷۰٪ کانسرهای کولون گزارش شده است.

نکته: علاوه بر اینها، تغییرات میزان متیلاسیون ژن‌های سرکوبگر تومور نیز در مسیر آدنوم-کارسینوم در ایجاد تومورهای کولورکتال رخ می‌دهند.

نکته: موتاسیون‌های ارثی در یکی از ۵ ژن DNA mismatch repair موجب کارسینوم کولون غیرپولیپوزی ارثی (HNPCC) می‌شود. این ۵ ژن عبارتند از: MSH2، MSH6، MLH1، PMS1 و PMS2.

نکته: MLH1 و MSH-2 از شایع‌ترین ژن‌های درگیر در کارسینوم اسپورادیک می‌باشند.

▫ **مورفولوژی:** در حال حاضر حدود ۲۵٪ سرطان‌های کولورکتال در سکوم و کولون صعودی، ۲۵٪ در رکتوم و دیستال سیگموئید و ۲۵٪ در کولون نزولی و پروگزیمال سیگموئید ایجاد می‌شوند.

نکته: **تومورهای کولون پروگزیمال** تمایل به رشد به صورت توده‌های پولیپی و قارچی دارند و انسداد در آنها غیرشایع است. در حالی‌که کارسینوم‌های کولون دیستال تشکیل ضایعاتی به نام انقباضات حلقهٔ دستمال سفره (Napking ring constrictions) روده کرده و سبب باریک‌شدگی لومن داخلی آن می‌گردند.

از نظر میکروسکوپیک کلیه کارسینوم‌های کولورکتال شبیه به یکدیگر می‌باشند. آنها اکثراً آدنوکارسینوم‌هایی هستند که ممکن است کاملاً تمایز یافته و یا آناپلاستیک و تمایز نیافته باشند. اکثر تومورها ترشحات موسینی ایجاد می‌کنند که به داخل دیوارهٔ روده راه پیدا کرده و انتشار تومور را تسهیل می‌نمایند بنابراین این

تومورها پیش‌آگهی بدتری دارند. کانسرهای ناحیه آنال اغلب منشأ سلول سنگفرشی (اسکواموس) دارند (۸۰٪ موارد).

نکته: تومورهای کولورکتال که دارای **ترشحات موسینی فراوان** هستند پیش‌آگهی بدتری دارند.

■ **تظاهرات بالینی:** **آنمی فقرآهن در یک مرد سالمند به مفهوم سرطان دستگاه گوارش است مگر آنکه خلاف آن ثابت شود.** محل‌های شایع متاستاز تومورهای کولورکتال به ترتیب شیوع عبارتند از: **غدد لنفاوی منطقه‌ای، کبد، ریه‌ها و استخوان‌ها و مناطقی مثل غشاء سروزی حفره پریتونئال.**

افزایش سطح خونی CEA از ارزش کمی در تشخیص کارسینوم کولورکتال برخوردار می‌باشد زیرا فقط زمانی به حد کافی افزایش می‌یابد که تومور بسیار بزرگ و احتمالاً منتشر شده است و همچنین این آنتی‌ژن در **کارسینوم‌های ریه، پستان، تخمدان، مثانه و پروستات و اختلالات غیر نئوپلاستیک مثل سیروز، پانکراتیت و UC** نیز افزایش می‌یابد.

نکته: **مهمترین شاخص منفرد در پیش‌آگهی کارسینوم کولورکتال، وسعت تومور در هنگام تشخیص می‌باشد.**

از آنجایی که **موتاسیون APC** در اوایل پیدایش سرطان کولون ایجاد می‌شود، شناسایی مولکولی این موتاسیون در **سلول‌های اپی‌تلیالی جدا شده از مدفوع** به عنوان یک تست تشخیصی در حال بررسی می‌باشد. یکی دیگر از آزمون‌های در حال بررسی، **شناسایی الگوهای غیرطبیعی متیلاسیون DNA در نمونهٔ سلول‌های مدفوعی** است.

مثال: غیرفعال شدن کدام ژن زیر در بروز کارسینوم‌های روده دارای نقش است؟ **(دستیاری - بهمن ۸۱)**

الف) K-ras ب) DCC

ج) bcl-2 د) myc

پاسخ: ب

مثال: در کدام یک از موارد زیر غربالگری (Screening) در فامیل بیمار جهت پیدانمودن اختلال در کارکرد ژن‌های MSH2 و hMLH1 در شناسایی بیماران مستعد به سرطان بسیار کمک‌کننده است؟ **(دستیاری - اسفند ۸۶)**

الف) Diffuse Type Gastric Cancer

ب) Hereditary Non Polyposis Colon Cancer

ج) Von Hippel Lindaue Syndrome

د) Multiple Endocrine Neoplasia

پاسخ: ب

مثال: مهمترین شاخص پیش‌آگهی کارسینوم کولورکتال چیست؟ **(دستیاری - بهمن ۸۸ - باطل شد)**

الف) دیپلوئیدی سلول‌های توموral ب) وسعت تومور در زمان تشخیص

ج) جهش ژن APC د) Grade هیستولوژیک تومور

پاسخ: ب

نئوپلاسم‌های رودهٔ کوچک

تومورهای خوش‌خیم در رودهٔ کوچک شایع‌ترند. شایع‌ترین تومورهای خوش‌خیم، **تومورهای استرومایی** می‌باشند. **تومورهای استرومایی گوارشی (GISTs)**، دارای یک جهش فعال‌کننده در KIT (گیرنده تیروزین کیناز) هستند. بنابراین می‌توان آنها را با مهارکننده تیروزین کیناز (STI-571 (Gleevec که جهت درمان لوسمی میلوئید مزمن به کار می‌رود، درمان کرد.

■ **آدنوکارسینوم رودهٔ کوچک:** این تومورها با یک طرح دایره‌ای Napkin-ring (حلقهٔ دستمال سفره) یا به شکل توده‌های قارچی پولیپی شکل ظاهر می‌شوند. از علایم شایع آن **درد کرامپی، تهوع، استفراغ و کاهش وزن** می‌باشد.

نکته: اغلب این کارسینوم‌ها در **دئودنوم (از جمله آمپول واتر)** ایجاد می‌شوند، بنابراین **یرقان انسدادی** ممکن است در ابتدای سیر بیماری ظاهر شود.

نکته: **در هنگام تشخیص اغلب ضایعات به جدار روده نفوذ کرده و به مزانتر و سایر مناطق دستگاه گوارش و همچنین به غدد لنفاوی ناحیه‌ای گسترش پیدا کرده‌اند.**

سایر تومورهای گوارشی

■ **تومورهای استرومایی دستگاه گوارش (GIST):** این تومورها که در گذشته تومورهای عضلهٔ صاف به دو شکل **لیومیوم خوش‌خیم یا لیومیوسارکوم بدخیم** در نظرگرفته می‌شدند، امروزه با استفاده از مارکرهای ایمونوهیستوشیمی به ۴گروه تقسیم می‌شوند: **۱) تومورهای دارای تمایز سلول‌های عضلانی صاف (شایع‌ترین نوع)؛ ۲) تومورهای دارای تمایز عصبی (که اغلب تومورهای اعصاب اتونوم گوارشی نامیده می‌شوند)؛ ۳) تومورهای دارای تمایز دوگانهٔ عضلهٔ صاف / عصبی و ۴) تومورهای فاقد تمایزهای ذکر شده.**

نکته: GIST، **شایع‌ترین تومور غیر اپی‌تلیالی معده** است ولی می‌تواند در رودهٔ کوچک و بزرگ نیز دیده شود.

نکته: یک نکتهٔ مهم در فهم پاتوژنز و درمان این تومورها، وجود یک **موتاسیون سوماتیک در ژن c-KIT (CD117)** که کدکنندهٔ **گیرندهٔ تیروزین کیناز** است، در اکثر تومورهای GIST می‌باشد. ظاهراً تفاوتی در تعداد جهش‌ها در بین انواع هیستولوژیک GISTها وجود ندارد.

مکان‌های ارجح **متاستاز** تومورهای بدخیم شامل **کبد، پریتوئن و ریه** می‌باشند و متاستازها می‌توانند ۲۰ سال پس از خروج تومور اولیه ظاهر شوند. ایماتینیب مسیلات[1] یک **مهارکنندهٔ تیروزین کیناز** است که جهت درمان **لوسمی میلوئید مزمن** به کار می‌رود و در درمان مبتلایان به GIST دارای جهش c-KIT، بسیار موفق بوده است ولی احتمال مقاومت دارویی طولانی مدت وجود دارد.

■ **لنفوم دستگاه گوارش:** هر نقطه از دستگاه گوارش ممکن است به‌طور ثانویه توسط لنفوم غیرهوچکین (NHL) مبتلا شود. **لولهٔ گوارش شایع‌ترین محل خارج گرهی** برای انتشار لنفوم غیرهوچکین می‌باشد. لنفوم دستگاه گوارش در زمان تشخیص **فاقد درگیری کبد، طحال یا مغز استخوان است ولی غدد لنفی منطقه‌ای** ممکن است گرفتار باشند.

۱ ـ **لنفوم MALT** معمولاً **در بزرگسالان و با نسبت مساوی در هر دو جنس** ایجاد شده و منشأ آن از **سلول‌های B بافت لنفوئید مخاط** می‌باشد.

۲ ـ **شایع‌ترین محل ابتلا لنفوم در دستگاه گوارش** به‌ترتیب عبارتند از: **معده، روده کوچک، کولون پروگزیمال و کولون دیستال.**

۳ ـ **لنفوم MALT** معمولاً با **گاستریت مزمن توام با هلیکوباکتر پیلوری** همراهی دارد **(۱۰۰٪ امتحانی).**

۴ ـ سلول‌های لنفوم MALT، CD5 و CD10 منفی هستند و **ترانس‌لوکاسیون t(11;18)** در آنها شایع است.

۵ ـ تقریباً ۵۰٪ از لنفوم‌های معده با **درمان آنتی‌بیوتیکی ضد H.Pylori** پسرفت می‌کنند و موارد باقی مانده دارای ترانسلوکاسیون (11;18) یا دیگر اختلالات ژنتیکی هستند.

۶ ـ **بیماری سلیاک** با ریسک بالاتری برای ابتلا به **لنفوم T-cell** مرتبط است.

۷ ـ **لنفوم‌های معدی ـ روده‌ای اولیه**، نسبت به آنهایی که در سایر نقاط پدید می‌آیند، **پیش‌آگهی بهتری** دارند.

مثال: هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد کدام بدخیمی زیر نقش دارد؟ **(پرانترنی - اسفند ۸۸)**

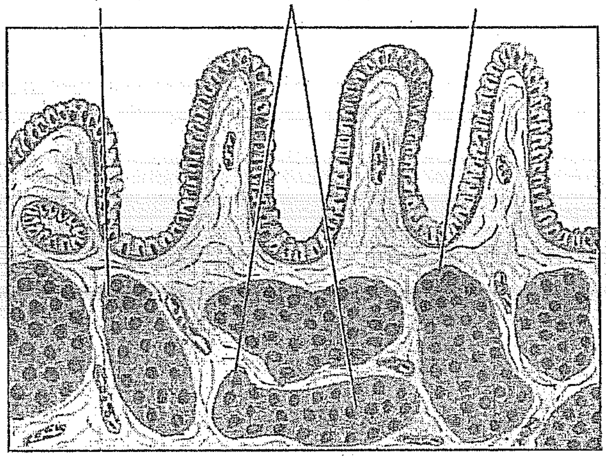
الف) آدنوکارسینوم صفرا ب) آدنوکارسینوم روده بزرگ

ج) لنفوم MALT معده د) اسکواموس سل کارسینوم مری

پاسخ: ج

■ **تومور کارسینوئید:** سلول‌هایی که ترکیبات فعال بیولوژیک به خصوص **هورمون‌های پپتیدی و غیرپپتیدی** را تولید می‌کنند، به صورت طبیعی در **سرتاسر مخاط دستگاه گوارش** پراکنده می‌باشند. به این تومورها، **آندوکرین** گفته می‌شود. سلول‌های آندوکرین در **ریه** فراوان هستند، لیکن بیشترین میزان تومورهای برخاسته از این سلول‌ها در دستگاه گوارش قرار دارند. حداکثر شیوع این تومورها در **دهه ششم زندگی** است، لیکن در هر سنی مشاهده می‌گردند. اگرچه تمام کارسینوئیدها تومورهای بالقوه بدخیمی می‌باشند، لیکن میزان تهاجم، با محل ضایعه، **عمق نفوذ موضعی و اندازه تومور** در ارتباط است. برای مثال، در **کارسینوئیدهای آپاندیس و رکتوم متاستاز ناشایع است؛ در مقابل ۹۰٪ از**

1- Imatinib Mesylate



شکل ۲۳-۶. تومور کارسینوئید

کارسینوئیدهای ایلئوم، معده و کولون در هنگام تشخیص به عقده‌های لنفاوی و مناطق دوردست متاستاز می‌دهند به خصوص آنهایی که قطری بیش از ۲cm دارند.

نکته : سلول‌های تومورهای کارسینوئید می‌توانند مانند سلول‌های آندوکرین طبیعی انواعی از محصولات فعال بیولوژیک و هورمون‌ها را ترشح نمایند.

● مورفولوژی: آپاندیس شایع‌ترین محل ایجاد تومور کارسینوئید دردستگاه گوارش است و بعد از آن روده باریک (به خصوص ایلئوم)، رکتوم، معده و کولون قرار دارند. کارسینوئید آپاندیس به شکل توده‌ای حبابی در رأس آپاندیس ظاهر می‌شود که مجرای داخلی آن را مسدود می‌نماید. در سایر نقاط دستگاه گوارش، کارسینوئید به شکل توده‌ای زیرمخاطی یا داخل جداری که برجستگی‌های پولیپی شکل کوچکی ایجاد می‌کند ظاهر می‌گردد (شکل ۲۳-۶).

۱ ـ کارسینوئید رکتوم بیشتر از بقیه مناطق علامتدار می‌شوند.

۲ ـ تومورهایی که در مخاط ایلئوم وجود دارند، اکثراً چندکانونی هستند، اما بقیه به‌طور عمده منفرد هستند.

۳ ـ تومورهای کارسینوئید در برش بافتی یک ظاهر زرد برنزه و سفت دارند. یکی از مشخصات ویژه این تومورها این است که به‌طور افزایش‌یابنده‌ای سفت می‌باشند که این سفتی به دلیل دسموپلازی شدید است.

۴ ـ در نمای میکروسکوپی سلول‌های توموری مشابه یکدیگر هستند. این سلول‌ها یک سیتوپلاسم گرانولی صورتی اندک و یک هسته منقوط بیضی شکل دارند. میتوز اندک است یا اصلاً وجود ندارد.

۵ ـ کروموگرانین A، سیناپتوفیزین (Synaptophysin) و انولاز اختصاصی نورون (Neuro-Specific Enolase) در سندرم کارسینوئید ایجاد می‌گردند.

۶ ـ در زیر میکروسکوپ الکترونی، سلول‌ها دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی ترشحی متصل به غشاء با مراکز اسموفیل (Dense-coregranules) می‌باشند.

نکته بسیار مهم: کارسینوئیدهای رکتوم و آپاندیس هیچگاه متاستاز نمی‌دهند.

● تظاهرات بالینی: اکثر علائم سندرم کارسینوئید به علت تولید سروتونین (۵ ـ هیدروکسی تریپتامین [5-HT]) می‌باشد. افزایش سطح 5-HT و متابولیت آن یعنی ۵ـ هیدروکسی اندول استیک اسید (5-HIAA) در خون و ادرار اکثر مبتلایان به سندرم کارسینویید کلاسیک دیده می‌شود.

مثال: امکان ایجاد متاستاز تومور کارسینوئید در کدام یک از مناطق زیر کمتر است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۰)

الف) ایلئوم　ب) آپاندیس

ج) کولون صعودی　د) معده

پاسخ: ب

مثال: تومور کارسینوئید کدام قسمت از دستگاه گوارش کمتر باعث متاستاز می‌شود؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۰)

الف) ایلئوم　ب) معده

ج) رکتوم　د) کولون عرضی

پاسخ: ج

مثال: در آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش انجام شده از آقای ۵۵ ساله ضایعات متعدد پولیپوئید زیرمخاطی در تنه و آنتروم معده مشاهده می‌شود. در مطالعه میکروسکوپی از ضایعات فوق سلول‌های تومورال شبیه یکدیگر و هم اندازه، بدون میتوز با هسته گرد، کروماتین با نمای Salt-pepper و سیتوپلاسم صورتی رنگ گرانولار دارند. در بررسی تکمیلی سلول‌های تومورال واکنش مثبت با Synaptophysin و Chromogranin دارند. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (دستیاری ـ بهمن ۸۹)

الف) Hyperplastic polyp　ب) Gastrointestinal stromal tumor

ج) Adenocarcinoma　د) Carcinoid tumor

پاسخ: د

بیماری‌های آپاندیس

■ آپاندیسیت حاد: حداکثر میزان بروز آن در دههٔ دوم و سوم زندگی می‌باشد و در مردان شایع‌تر است. التهاب آپاندیسی در ۸۰-۵۰٪ موارد با انسداد همراه بوده که معمولاً به صورت فکالیت و با شیوع کمتر سنگ صفرا، تومور یا کرم‌ها می‌باشد.

● مورفولوژی: در مراحل ابتدایی آپاندیسیت حاد فقط یک اگزودای نوتروفیلی مختصر درتمام مخاط، زیرمخاط و موسکولاریس پروپریا و انفیلتراسیون نوتروفیلی دور عروقی وجود دارد که این التهاب سبب تبدیل سروز براق طبیعی به یک پرده قرمز گرانولی و مات می‌گردد. در مرحلهٔ بعد واکنش فیبرینوپرولانت در سروز ایجاد شده و آبسه‌هایی در داخل دیواره و کانون‌هایی از نکروز مخاطی ایجاد می‌گردد (آپاندیسیت چرکی حاد). التهاب بیشتر آپاندیس سبب اولسراسیون سبزرنگ هموراژیک مخاط و نکروز گانگرنی سبز مایل به سیاه در طول دیواره تا سروز می‌گردد که به آن آپاندیسیت گانگرنی حاد می‌گویند و بلافاصله بعد از آن، پرفوراسیون و پریتونیت چرکی ایجاد می‌شود.

نکته : معیار بسافت شناختی جهت تشخیص آپاندیسیت حاد، انفیلتراسیون نوتروفیلی لایه عضلانی می‌باشد.

■ تومورهای آپاندیس: شایع‌ترین نوع نئوپلازی در آپاندیس، کارسینوییدها می‌باشند. موکوسل آپاندیس به دیلاته شدن مجرای داخلی آپاندیس به علت ترشح موسین گفته می‌شود که به علت انسداد غیر نئوپلاستیک مجرای داخلی ایجاد می‌شود. غالباً یک فکالیت در مجرا انسداد ایجاد کرده موجب تجمع ترشحات موسینی می‌گردد.

نکته : نئوپلاسم‌های بدخیم ترشح‌کنندهٔ موسین (سیستادنوکارسینوم‌ها) با تهاجم به دیواره، سبب کاشته شدن سلول‌های تومورال مملو از موسین در سراسر حفرهٔ پریتوئنال می‌شوند که به آن پسودومیگزوم پریتوئنال می‌گویند.

یادداشت

۷

کبد و دستگاه صفراوی

آنالیز آماری سؤالات فصل ۷

- درصد سؤالات فصل ۷ در ۱۵ سال اخیر: ۱۰٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):
۱ـ هپاتیت‌های ویروسی (تغییرات مارکرهای آزمایشگاهی)، ۲ـ کمبود α_1 آنتی‌تریپسین، ۳ـ کلانژیت اسکلروزان، ۴ـ جدول (۱-۷) (۱۰۰٪ امتحانی)، ۵ـ سندرم رای

الگوهای آسیب کبدی

■ **دژنراسیون و تجمع داخل سلولی:** تورم متوسط سلول توسط عوامل توکسیک یا ایمونولوژیک، **برگشت‌پذیر** است. آسیب شدیدتر هپاتوسیت‌ها می‌تواند منجر به **بزرگی قابل توجه سلول** شود، که به آن **دژنرسانس حبابی** (Ballooning degeneration) گفته می‌شود. در این حالت **سیتوپلاسم توده‌ای نامنظم حاوی فضاهای شفاف و بزرگ** دیده می‌شود. احتباس **مواد صفراوی** ممکن است سبب ایجاد ظاهری متورم، کف‌آلود و منتشر در هپاتوسیت‌ها شود که به آن **دژنرسانس کف‌آلود** (Foamy degeneration) گفته می‌شود.

به تجمع قطرک‌های چربی در هپاتوسیت‌ها **استئاتوز** می‌گویند. به قطرات کوچک متعددی که سبب جابه‌جایی هسته نمی‌شوند **استئاتوز میکرووزیکولر** می‌گویند که در **بیماری کبد الکلی، سندرم رای و کبد چرب حاد در دوران حاملگی** (نارسایی کبدی بالقوه کشنده در سه ماهه سوم حاملگی) دیده می‌شود. قطرهٔ بزرگ منفردی که سبب جا به جایی هسته می‌شود **استئاتوز ماکرووزیکولر** نامیده می‌شود که در **بیماری کبد الکلی یا کبد افراد چاق یا دیابتی** مشاهده می‌گردد.

■ **نکروز و آپوپتوز:** در حقیقت هر نوع **آسیب شدید کبد** می‌تواند سبب **تخریب هپاتوسیت‌ها** شود. **در نکروز انعقادی، هپاتوسیت‌های مومیایی شده کم رنگ (نکروز انعقادی) دیده می‌شوند.**

نکته: در آپوپتوز، هپاتوسیت‌های منفرد، چروکیده، پیکنوتیک و **شدیداً ائوزینوفیل** می‌شوند.

نکته: بر اثر ایسکمی یا تعدادی از داروها و واکنش‌های توکسیک، نکروز هپاتوسیت‌ها، در اطراف ورید مرکزی رخ داده **(نکروز مرکز لوبولی [Centrilobular necrosis]) و به ناحیهٔ میانی انتشار می‌یابد.** اگر نکروز محدود به سلول‌های پراکنده‌ای از لوبول‌های کبدی باشد به آن **نکروز مرزی** گفته می‌شود.

نکته: **نکروز پل زننده** (Bridging necrosis) در مواردی که التهاب یا آسیب توکسیک شدید سبب انتشار آپوپتوز یا نکروز هپاتوسیت‌ها به لوبول‌های مجاور به صورت پورت به پورت، پورت به مرکز یا مرکز به مرکز شود، ایجاد می‌گردد.

نکته: اگر نکروز تمام لبول را گرفتار کند به آن **نکروز Submassive** و در صورتی که **تمام قسمت‌های کبد** را درگیر کند به آن **نکروز Massive** می‌گویند که با نارسایی کبدی همراه می‌باشد.

■ **رژنراسیون:** مرگ **سلول یا برداشت بافت** (مثلاً در پیوند اهدا کنندهٔ زنده) سبب **تحریک تکثیر هپاتوسیت‌ها** جهت جبران سلول یا بافت از دست رفته می‌شود. این تکثیر با توجه به وجود میتوز **یا کشف مارکرهای چرخهٔ سلولی** توسط رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی، شناسایی می‌شود.

نکته: **سلول‌های کانال‌های هرینگ**[1]، به عنوان **سلول‌های پیش‌ساز ذخیره‌ای برای هپاتوسیت‌ها و سلول‌های مجاری صفراوی** عمل نموده (سلول‌های بیضی) و در مواقعی که هپاتوسیت‌ها قادر به تکثیر نباشند، وارد عمل می‌شوند.

■ **التهاب:** **آسیب هپاتوسیت‌ها همراه با انفیلتراسیون حاد یا مزمن سلول‌های التهابی در داخل کبد،** هپاتیت نام دارد. اجسام خارجی، ارگانیسم و گروهی از داروها می‌توانند سبب واکنش گرانولومی شوند.

■ **فیبروز:** بافت فیبرو در پاسخ به **التهاب یا آسیب توکسیک مستقیم** به کبد ایجاد می‌گردد. در مراحل اولیه ممکن است **فیبروز در داخل یا اطراف وریدهای پورتال** (فیبروز پورت یا دوزپورتی) **یا اطراف ورید مرکزی رخ دهد و یا** مستقیماً بافت فیبروز در داخل سینوزوییدهای اطراف یک یا چند هپاتوسیت رسوب کند (**فیبروز دور سلولی**). در موارد پیشرفته آسیب کبدی ممکن است فیبروز، مناطق مختلف کبد را به هم متصل نماید (پورت به پورت، پورت به مرکز، مرکز به مرکز) که به آن **Bridging fibrosis** می‌گویند.

■ **سیروز:** به دنبال فیبروز و آسیب پارانشیمی، کبد به **ندول‌هایی از هپاتوسیت‌های رژنراتیو که توسط بافت اسکار احاطه شده‌اند** تقسیم می‌شود، به این حالت **سیروز** گفته می‌شود. سیروز بر دو نوع است: **میکروندولر و ماکروندولر** (برحسب اندازهٔ ندول‌ها کوچکتر یا بزرگتر از 3mm) ولی این نوع تقسیم‌بندی با پاتوژنز یا سیر بالینی، ارتباط اندکی دارد.

نکته: سیروز، **بیماری کبدی مرحله انتهایی** است و **خطر بدخیمی** را نیز افزایش می‌دهد.

■ **واکنش داکتولی**[2]**: افزایش تعداد مجاری صفراوی داخل کبدی و** کانال‌های هرینگ را واکنش داکتولی می‌نامند که در برخی انواع **بیماری‌های کبدی یا صفراوی** دیده می‌شود. معمولاً تکثیر داکتول‌های صفراوی **با فیبروز و التهاب** همراه است.

سندرم‌های بالینی

■ **نارسایی کبدی:** قبل از ایجاد نارسایی کبد **باید ۹۰-۸۰٪ ظرفیت عملکردی کبد از بین رفته باشد.** تغییرات مورفولوژیک مسبب نارسایی کبد عبارتند از:

۱ـ نارسایی حاد کبد همراه با نکروز کبدی وسیع: اغلب به علت **مصرف داروها یا هپاتیت ویروسی برق آسا** رخ می‌دهد. نارسایی حاد کبد، نارسایی بالینی کبد می‌باشد که طی **۳-۲ هفته** از شروع علایم **تا آنسفالوپاتی کبدی** پیشرفت می‌کند. در صورتیکه این دوره **تا ۳ ماه** به طول انجامد، **نارسایی تحت حاد** نامیده می‌شود. معادل هیستولوژیک نارسایی حاد کبد، **نکروز کبدی وسیع** است که ناشایع بوده ولی تهدید کنندهٔ زندگی است و نیاز به **پیوند کبد** دارد.

۲ـ بیماری مزمن کبد که شایع‌ترین راه ایجاد نارسایی کبد می‌باشد که به سیروز کبد ختم می‌شود.

۳ـ بدی عملکرد کبدی بدون نکروز واضح که در بیماری‌هایی **مثل سندرم رای، مسمومیت با تتراسیکلین و کبد چرب حاد حاملگی** مشاهده می‌شود.

■ **الگوهای بالینی:** از نظر بالینی مبتلایان به نارسایی کبدی **دچار زردی، هیپوآلبومینمی (ادم محیطی) و هیپرآمونمی** می‌شوند. **هیپراستروژنمی** در این بیماران سبب **اریتم پالمار و آنژیوم‌های عنکبوتی**[3] **پوست** می‌گردد (این آنژیوم‌ها به صورت آرتریول‌های متسع، نبض دار و مرکزی هستند که از آنها عروق کوچک شعاعی به اطراف کشیده شده است). **هیپراستروژنمی** در مردان سبب **هیپوگنادیسم و ژنیکوماستی** می‌شود. در این بیماران **اختلال انعقادی** در اثر اختلال تولید فاکتورهای II، VII، IX و X سبب **خونریزی و تشدید وخامت نارسایی کبدی** می‌گردد.

1- Canals of Hering
2- Ductular reaction
3- Spider angioma

نکته: ممکن است نارسایی حاد کبد به صورت **زردی یا آنسفالوپاتی** تظاهر یابد ولی در معاینه شواهدی حاکی از بیماری مزمن کبدی (مانند ژنیکوماستی و آنژیوم عنکبوتی) وجود نداشته باشد. **مرگ در ۸۰٪ موارد روی می‌دهد.** حدود ۴۰٪ مبتلایان به نارسایی حاد کبد، خودبه‌خود بهبود می‌یابند. وخیم‌ترین عوارض نارسایی کبد عبارتند از: **آنسفالوپاتی کبدی و سندرم هپاتورنال.**

● **آنسفالوپاتی کبدی:** در حقیقت **عارضهٔ نارسایی کبدی حاد و مزمن** می‌باشد، بیماران دارای طیف وسیعی از اختلالات نورولوژیک از اختلالات رفتاری **خفیف تا گیجی شدید و استوپور و تا کوما و مرگ** می‌باشند. **مشخصهٔ کاراکتریستیک آن عبارت است از: آستریکسیس (Asterixis)** که الگویی از حرکت‌های بدون نظم و سریع خم و راست‌کنندهٔ سر و اندام‌هاست. در این بیماری از نظر مورفولوژیک تنها تغییرات اندکی در مغز رخ می‌دهند **نظیر ادم و واکنش آستروسیتی.**

نکته: دو فاکتور فیزیولوژیک در ایجاد این بیماری نقش اساسی دارند:

۱ـ افت شدید عملکرد هپاتوسیت‌ها

۲ـ شانت‌شدن خون اطراف کبد مبتلا به بیماری مزمن

نکته: تصویر کلیدی این بیماری عبارت است از: **بالارفتن سطح آمونیاک خون** که عملکرد نورونی را دچار اختلال کرده و **ادم مغزی منتشر** را به جلو می‌برد.

● **سندرم هپاتورنال:** به پدیدارشدن **نارسایی کلیه** در بیماران مبتلا به **بیماری شدید کبدی** گفته می‌شود که در آنان هیچگونه علت مورفولوژیک یا عملکردی برای نارسایی کلیه وجود ندارد. در صورت بهبود نارسایی کبدی عملکرد کلیه فوراً بهبود پیدا می‌کند. علت دقیق بیماری، مشخص نمی‌باشد ولی شواهدی به **نفع انقباض عروق سیستمیک و کاهش جریان خون کلیه** به‌خصوص در کورتکس آن وجود دارند.

نکته: آغاز این سندرم با **افت برون‌ده ادرار به همراه افزایش BUN و کراتینین** مشخص می‌گردد.

نکته: **قدرت تغلیظ ادرار حفظ شده که سبب تولید یک ادرار هیپراسمولار خالی از پروتئین و سدیمان غیرطبیعی می‌شود که سدیم کمی دارد (برخلاف نکروز توبولی کلیوی).**

■ **سیروز:** سیروز یکی از ۱۰ علت نخست مرگ در غرب می‌باشد. با وجود اینکه این بیماری عمدتاً به علت الکل می‌باشد، سایر علل آن عبارتند از: **عفونت‌های مزمن، هپاتیت اتوایمیون، بیماری صفراوی و افزایش بار آهن.** سیروز عبارتست از فرایندی که مشخصهٔ آن **فیبروز و تبدیل ساختار طبیعی کبد به ندول‌های غیرطبیعی** می‌باشد. سیروز با ۳ خصوصیت زیر مشخص می‌شود:

۱ـ **تیغه‌های فیبروی پل‌زننده (Banding fibrous septa):** به صورت نوارهای ظریف یا اسکارهای پهن که در اطراف لوبول‌های مجاور متعدد هستند. فیبروز طولانی مدت اغلب برگشت‌ناپذیر است، هرچند در موارد انتخابی، پسرفت گزارش شده است.

۲ـ **ندول‌های پارانشیمی:** ندول‌های کوچکتر از ۳ میلی‌متر، **میکروندول** و ندول‌های بزرگتر از ۳ میلی‌متر، **ماکروندول** نامیده می‌شوند و توسط نوارهای فیبروتیک احاطه شده‌اند. به‌طور معمول ندول‌ها حاوی هپاتوسیت‌های در حال تکثیرند هرچند رژنراسیون از ویژگی‌های ضروری جهت تشخیص سیروز نیست.

۳ـ از بین رفتن معماری و ساختمان کبد

● **اتیولوژی:** شایع‌ترین علل سیروز عبارتند از: الکلیسم مزمن و هپاتیت B و C. بیماری‌های صفراوی و هموکروماتوز در مقام بعدی قرار دارند. ۱۰٪ موارد کریپتوژنیک هستند.

● **پاتوژنز:** چهار مکانیسم پاتولوژیک اصلی که سبب ایجاد سیروز می‌شوند عبارتند از: ۱ـ مرگ هپاتوسیت‌ها، ۲ـ نوسازی کبد (رژنراسیون)، ۳ـ فیبروز پیشرونده و ۴ـ تغییرات عروقی. توکسین‌ها و ویروس‌ها شایع‌ترین علل تخریب هپاتوسیت‌ها هستند.

۱ـ فیبروز، یک واکنش ترمیمی است که در صورتی که آسیب علاوه بر پارانشیم، بافت همبند حمایتی را نیز درگیر کند، به سمت تشکیل اسکار پیش می‌رود.

۲ـ کبد، فاقد غشای پایهٔ حقیقی است و به جای آن شبکهٔ ظریفی متشکل از کلاژن نوع IV و سایر پروتئین‌ها فضای دیس[1] را پر می‌کنند (فضای بین سلول‌های آندوتلیال سینوزوییدها و هپاتوسیت‌ها).

۳ـ در سیروز، کلاژن نوع I و III و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی، در فضای دیس رسوب می‌کنند که همراه با آن تغییراتی در سلول‌های آندوتلیومی سینوزوییدی ایجاد می‌شود.

۴ـ **حرکت پروتئین‌ها (مثل آلبومین، عوامل انعقادی و لیپوپروتئین‌ها) بین سلول‌های کبدی و پلاسما به شدت دچار اختلال می‌گردد.** این تغییرات عملکردی با از بین رفتن میکروویلی‌های سطح هپاتوسیت‌ها، بدتر می‌شوند.

۵ـ **منبع اصلی کلاژن مازاد در سیروز، سلول‌های ستاره‌ای دور سینوزوییدی** هستند (که قبلاً سلول‌های ایتو[2] نام داشتند). **این سلول‌ها** در حالت طبیعی، ذخیره کنندهٔ چربی و ویتامین A می‌باشند و در هنگام سیروز فعال می‌شوند و به **سلول‌های میوفیبروبلاست** تغییر شکل پیدا می‌کنند و آلفا ـ اکتین عضلهٔ صاف و پروتئین اسیدی فیبریلری گلیال را بیان می‌نمایند.

۶ـ محرک‌های فعال‌سازی سلول‌های ستاره‌ای و تولید کلاژن عبارتند از: **انواع واکنشی اکسیژن (ROS)، فاکتورهای رشد، سیتوکین‌هایی INF، IL-1 و لنفوتوکسین‌ها.**

۷ـ $TGF\text{-}\beta$، اصلی‌ترین عامل فیبروژنیک سلول‌های ستاره‌ای است. فیبروز حداقل در مراحل اولیه یک فرایند دینامیک بوده و شامل **سنتز و رسوب اجزای ECM، فعال‌سازی متالوپروتئینازها و هم چنین مهارکننده‌های بافتی آنهاست.**

۸ـ مکانیسم نهایی مرگ در بیماران سیروتیک به علل زیر است: **۱ـ نارسایی پیشرونده کبد، ۲ـ افزایش فشارخون پورت، ۳ـ ایجاد کارسینوم سلول کبدی.**

مثال: عامل اصلی در اختلالات ناشی از سیروز کدام است؟ (پرانترنی شهریور ـ ۷۹)

الف) کاهش تعداد سلول‌های پارانشیمی

ب) کاهش عملکرد طبیعی سلول‌های دژنره و رژنره

ج) اختلال در تبادلات عروقی سلول‌های کبدی

د) اختلال در میزان خونرسانی سلول‌های کبدی

پاسخ: ج و د

مثال: منبع اصلی تولید کلاژن در سیروز کبدی کدام یک از سلول‌های زیر است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۲)

الف) Hepatocytes   ب) سلول‌های سینوزوئیدال

ج) Ito Cell   د) سلول‌های کوپفر

پاسخ: ج

■ **هیپرتانسیون پورت (Portal Hypertension):** افزایش مقاومت نسبت به جریان خون پورتال به علت عوامل زیر بوجود می‌آید:

۱ـ **عوامل پیش‌کبدی (Prehepatic):** ترومبوز انسدادی و باریک‌شدن ورید پورت و اسپلنومگالی شدید.

۲ـ **عوامل داخل کبدی (Intra hepatic):** سیروز، شیستوزومیاز، تغییر چربی شدید، بیماری‌های گرانولوماتوز منتشر مانند سارکوییدوز و سل Milliary و هیپرپلازی رژنراتیو ندولر.

نکته: مهمترین علت داخل کبدی هیپرتانسیون پورت، سیروز است که موجب اکثر موارد **هیپرتانسیون پورت** می‌شود.

۳ـ عوامل بعد کبدی (Posthepatic)

نکته: صرف‌نظر از علت هیپرتانسیون پورت، چهار علامت اصلی هیپرتانسیون پورت عبارتند از: **۱ـ آسیت، ۲ـ بوجود آمدن شانت‌های پورتوسیستمیک، ۳ـ اسپلنومگالی احتقانی، ۴ـ آنسفالوپاتی کبدی.**

● **آسیت:** آسیت به **تجمع مایع در حفرهٔ پریتونئال** گفته می‌شود و هنگامی قابل ردیابی می‌باشد که **حداقل ۵۰۰ میلی‌لیتر** مایع جمع شده باشد. این مایع **معمولاً سروزی** است و **پروتئین** آن حداکثر ۳ میلی‌گرم در دسی لیتر و عمدتاً **آلبومین** می‌باشد. وجود **نوتروفیل** در مایع آسیتی نشان‌دهندهٔ **عفونت ثانویه** و حضور RBC نشانه‌ای از **سرطان داخل شکمی** منتشر است. در آسیت طولانی مدت ممکن است **هیدروتوراکس (به خصوص در سمت راست)** ایجاد شود.

● **شانت‌های پورتوسیستمیک:** **شانت‌های پورتوسیستمیک** در مری موجب **واریس‌های مری** می‌گردند. واریس‌های مری **مستعد خونریزی** هستند.

1- The space of disse

2- Ito

تقریباً ۶۵٪ از مبتلایان به سیروز پیشرفته دچار واریس مری می‌شوند که مسئول مرگ تقریباً نیمی از بیماران به شمار می‌آید.

نکته : **عروق جانبی دیوارهٔ شکم می‌توانند به‌صورت وریدهایی متسع ظاهر شوند که از ناف به طرف لبهٔ دنده‌ها امتداد می‌یابند. به این عروق کاپوت مدوزا**[1] گفته می‌شود که Hallmark **هیپرتانسیون پورتال می‌باشد.**

● **اسپلنومگالی: اسپلنومگالی می‌تواند سبب طیفی از اختلالات خونی** شود.

زردی و کلستاز

زردی (زرد شدن پوست و اسکلرا) زمانی روی می‌دهد که احتباس سیستمیک **بیلی‌روبین** سبب افزایش سطح سرمی آن به **بیش از 2mg/dl** شود.

◘ **بیلی‌روبین و اسیدهای صفراوی:** بیلی‌روبین محصول نهایی تجزیهٔ "هِم" می‌باشد. منبع هِم هرچه که باشد، توسط هم‌اکسیژناز به **بیلی‌وردین** و در نهایت توسط **بیلی‌وردین** ردوکتاز به **بیلی‌روبین** تبدیل می‌شود.

◘ **پاتوژنز و تظاهرات بالینی:** زردی زمانی رخ می‌دهد که تعادل بین تولید و برداشت بیلی‌روبین به علت یکی از مکانیسم‌های زیر به هم می‌خورد:

۱ـ تولید بیش از حد بیلی روبین، ۲ـ کاهش برداشت کبدی، ۳ـ اختلال در کونژوگاسیون، ۴ـ کاهش ترشح هپاتوسلولر و ۵ـ اختلال در جریان صفرا.

نکته : سه مکانیسم اول سبب **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه** و دو مورد آخر عمدتاً منجر به **هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه** می‌شوند.

نکته : شایع‌ترین علل زردی عبارتند از: **آنمی‌های همولیتیک، هپاتیت و انسداد صفراوی.**

◘ **زردی فیزیولوژیک نوزادی:** این زردی به علت عدم بلوغ سیستم کبدی نوزاد تا ۲ هفتگی ایجاد می‌گردد. در این موارد **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه گذرا و خفیف** روی می‌دهد که **زردی نوزادی یا زردی فیزیولوژیک نوزادان** نامیده می‌شود. به‌علاوه ممکن است زردی به علت خطاهای ذاتی در متابولیسم رخ دهد که عبارتند از:

● **سندرم ژیلبرت:** یک اختلال ژنتیکی نسبتاً شایع و خوش‌خیم به صورت **هیپربیلی روبینمی غیر کونژوگه نوسان‌دار و خفیف** می‌باشد که علت آن **کاهش سطح کبدی UGT بیلی‌روبین** است. شیوع آن ۷٪ می‌باشد.

نکته : این بیماری با اختلالات عملکردی کبد، همراه نمی‌باشد.

● **سندرم دوبین ـ جانسون:** حاصل **اختلال ارثی در ترشح گلوکورونیدهای بیلی‌روبین** از غشاهای کانالیکولی هپاتوسیت‌ها می‌باشد. در این حالت **هیپربیلی‌روبینمی کونژوگه** دیده می‌شود.

نکته : به جز کبد **پیگمانتهٔ تیره** (به علت وجود متابولیت‌های پلی‌مریزهٔ اپی‌نفرین و نه بیلی‌روبین) و **هپاتومگالی**، کبد این بیماران مشکل دیگری از لحاظ عملکردی ندارد.

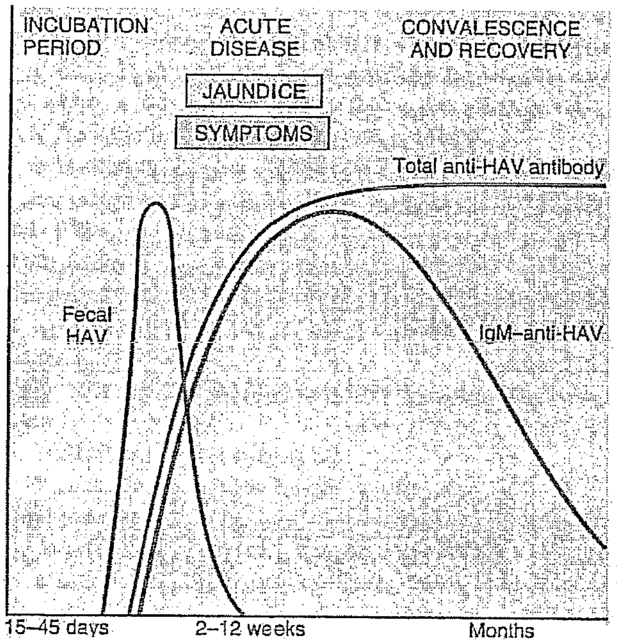
● **اختلالات کلستازی:** اختلالات کلستاتیک ناشی از **اختلال در جریان صفرا به علت عملکرد نامناسب هپاتوسیت‌ها یا انسداد صفراوی خارج کبدی** نیز ممکن است به صورت **زردی** تظاهر کنند و یا با **خارش و گزانتوم‌های پوستی** همراه باشند.

نکته : یافتهٔ آزمایشگاهی مشخص‌کنندهٔ کلستاز، **افزایش سطح آلکالن فسفاتاز سرمی** می‌باشد.

نکته : اغلب انسداد صفراوی خارج کبدی برخلاف کلستاز داخل کبدی به **درمان جراحی** پاسخ می‌دهد. بنابراین پزشک باید به طور اورژانس، علت صحیح زردی و کلستاز را تشخیص دهد.

هپاتیت ویروسی

عوامل اتیولوژیک هپاتیت ویروسی عبارتند از: HAV، HBV، HCV، HDV و HEV.



شکل ۱-۷. تغییرات مارکرهای سرولوژیک هپاتیت حاد A

◘ **هپاتیت ویروسی A:** از خانواده **پیکورنا ویروس‌های RNA دار تک‌رشته‌ای** است. آسیب کبدی ناشی از آن با واسطهٔ **ایمونولوژیک** می‌باشد زیرا خود ویروس سیتوتوکسیک نمی‌باشد. **HAV سبب هپاتیت مزمن یا حالت ناقلی نمی‌شود و فقط ندرتاً باعث هپاتیت فولمینانت می‌گردد. بنابراین میزان مرگ‌ومیر ناشی از آن تقریباً ۰/۱٪ می‌باشد. HAV با خوردن آب و غذای آلوده منتشر شده و ۲ تا ۳ هفته قبل از شروع زردی و یک هفته بعد از آن از طریق مدفوع انتشار می‌یابد.** دورهٔ کمون بیماری **۵۰-۱۵ روز (به طور متوسط ۲۸ روز)** بوده و احتمال **ایجاد اپیدمی** توسط آن نسبت به سایر ویروس‌های هپاتیت **بیشتر** است.

۱ ـ چون ویرمی HAV گذرا می‌باشد، انتقال آن از راه خون نادر بوده و خون اهدایی جهت این ویروس اسکرین نمی‌شود (شکل ۱-۷).

۲ ـ بعد از آغاز علایم بیماری، **آنتی‌بادی اختصاصی از نوع IgM** علیه HAV در خون ظاهر شده و **بهترین مارکر تشخیصی جهت عفونت حاد** محسوب می‌شود.

۳ ـ **IgG آنتی HAV**، پس از دورهٔ نقاهت باقی می‌ماند و **مانع عفونت مجدد** می‌شود و آزمایش روتینی جهت سنجش آن در دسترس نیست و تنها با محاسبهٔ **اختلاف بین آنتی HAV تام و IgM آنتی HAV**، می‌توان به وجود آن پی برد.

◘ **هپاتیت ویروسی B:** از خانواده **هپادناویروس** است. این ویروس حاوی **DNA کروی با ۳۲۰۰ نوکلئوتید در DNA دو رشته‌ای حلقوی** است که موارد زیر را کد می‌کنند:

۱) **HBc Ag**

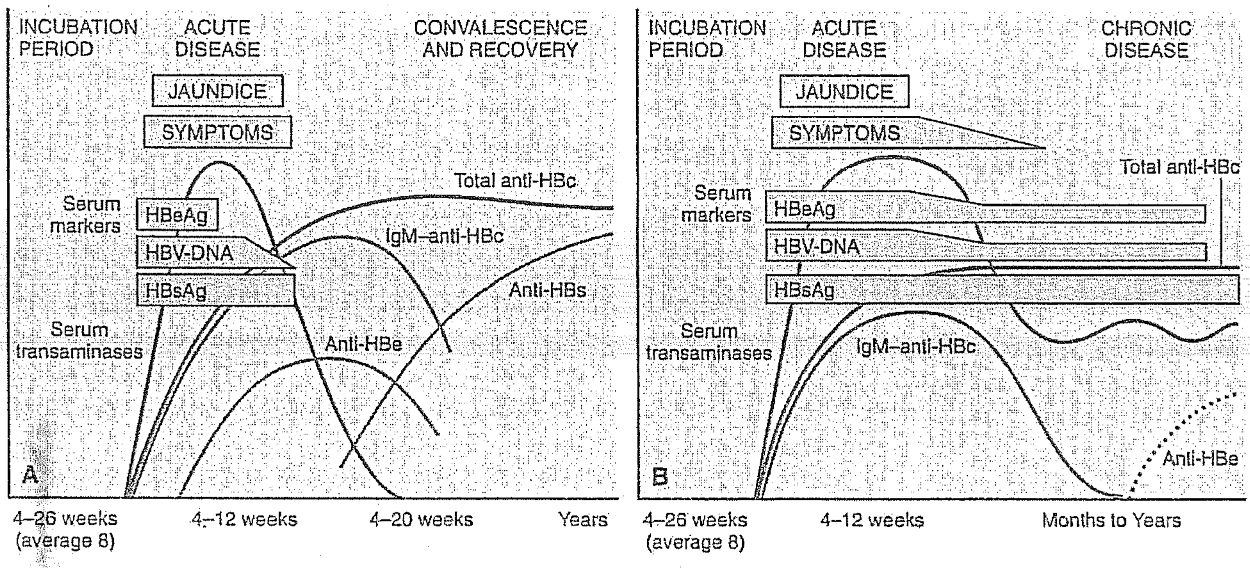
۲) **HBs Ag**

۳) **DNA پلیمراز با فعالیت ترانس کریپتاز معکوس که اغلب ژنوم‌های** ویروسی جهش یافته در این مرحله تولید می‌شوند.

۴) **پروتئین HBV-X** به عنوان یک عامل نسخه برداری عمل نموده و **برای سرایت ویروس لازم** است و ممکن است نقشی در **ایجاد کارسینوم هپاتوسلولر با اثر بر P53** داشته باشد.

دورهٔ کمون بیماری **۱۶۰-۴۵ روز (به طور متوسط ۱۲۰ روز)** می‌باشد. هپاتیت B غالباً از **طریق تزریق** (انتقال خون، فرآورده‌های خونی، دیالیز، فرورفتن اتفاقی سوزن، سوزن‌های مشترک بین معتادین و انتقال به نوزاد در حین زایمان) یا

1- Caput medusae



شکل ۲-۷. تغییرات مارکرهای سرولوژیک در هپاتیت B. شکل A: بهبود هپاتیت حاد، شکل B: پیشرفت به سمت هپاتیت مزمن

مایعات بدن (بزاق، منی و مایع واژینال) منتقل می‌شود. بنابراین خطر انتقال به شیوه جنسی وجود دارد. HBV می‌تواند سبب هپاتیت حاد، هپاتیت مزمن غیر پیشرونده، هپاتیت مزمن پیشرونده و ایجاد سیروز، هپاتیت فولمینانت و وضعیت ناقل بدون نشانه شود.

در هپاتیت B حاد که علایم خود را هنوز بروز نداده، شاخص‌های اصلی برای تشخیص عفونت، اول HBsAg است و دوم HBeAg. HBsAg قبل از شروع علائم ظاهر می‌شود و ۶-۳ ماه بعد غیرقابل اندازه‌گیری می‌گردد. وقتی که علائم ظاهر شدند، آنتی‌بادی‌های ضد HBc نوع IgM را می‌توان شناسایی نمود و پس از دوره متغیری که از هفته‌ها تا ماهها تفاوت می‌کند، آنتی‌بادی‌های ضد HBe و سپس آنتی‌بادی‌های ضد HBs قابل ردیابی هستند (شکل ۲-۷).

۱ ـ HBeAg هیچگاه بدون وجود HBsAg مشاهده نمی‌شود.

۲ـ وجود آنتی‌بادی ضد HBc نوع IgM (IgM HBc Ab) حاکی از عفونت حاد با هپاتیت B می‌باشد.

۳ ـ آنتی‌بادی ضد HBs (Anti-HBs) در طی دوره نقاهت قابل ردیابی است (چند هفته تا چند ماه پس از ناپدیدشدن HBs Ag) و برای همیشه در طول زندگی باقی خواهد ماند. عیارهای بالای Anti-HBs حاکی از ایمنی فرد هستند.

۴ ـ HBeAg، HBV-DNA و DNA پلی‌مراز مدت کوتاهی بعد از HBs Ag ظاهر می‌شوند و همگی نشان‌دهندهٔ نسخه‌برداری فعال ویروسی می‌باشند.

۵ ـ HBeAg یک شاخص مهم جهت نشان دادن ادامهٔ نسخه‌برداری ویروسی، قدرت آلوده کنندگی و پیشرفت به طرف هپاتیت مزمن می‌باشد.

۶ ـ IgM آنتی HBc کمی پیش از شروع علایم و همزمان با افزایش سطح ترانس‌آمینازها، در سرم افزایش می‌یابد و ممکن است ماهها بعد به IgG تبدیل گردد.

۷ ـ پیدایش آنتی‌بادی‌های آنتی HBe نشانهٔ در اوج بودن عفونت حاد و شروع فروکش کردن آن می‌باشد.

۸ ـ IgG آنتی HBs معمولاً تا پایان بیماری افزایش نمی‌یابد و چند هفته تا چند ماه بعد از ناپدید شدن HBSAg، قابل اندازه‌گیری می‌شود.

۹ ـ HBsAg قبل از آغاز نشانه‌های بیماری ظاهر می‌گردد.

۱۰ ـ IgM-anti HBC اندکی قبل از آغاز علایم بیماری در سرم قابل ردیابی می‌باشد که این زمان مقارن با آغاز افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرم است.

۱۱ ـ IgG-anti HBs تا پایان بیماری افزایش نمی‌یابد و اغلب چند هفته تا چند ماه بعد از محو شدن HBs Ag قابل ردیابی نیست. anti HBs می‌تواند تا پایان عمر باقی مانده و سبب مصونیت شود.

۱۲ ـ در بعضی از موارد HBV ممکن است HBeAg و در نتیجه anti HBe تولید نشود که سبب ایجاد هپاتیت فولمینانت می‌گردد.

مثال: آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن C (Anti HBC) در کدام مورد زیر ممکن است تنها مارکر سرولوژیک هپاتیت B باشد؟ (پرانترنی - شهریور ۷۹)

الف) مرحله بهبودی　　ب) فرم مزمن

ج) مرحله نقاهت　　د) فرم ناقل

پاسخ: ج

مثال: کدام یک از پروتئین‌های ویروسی هپاتیت B توسط ناحیه Precore/core کد می‌شود (پرانترنی ـ اسفند ۸۸)

الف) HBs-Ag　　ب) HBe-Ag

ج) Polymerase　　د) HBV-x

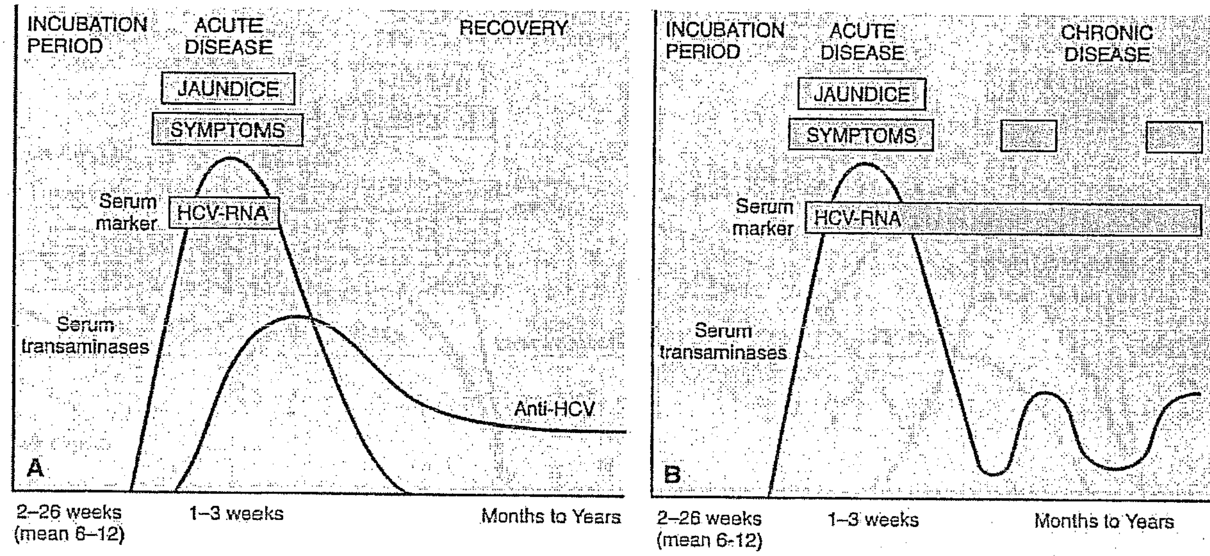
پاسخ: ب

▫ **هپاتیت ویروسی C:** هپاتیت C (HCV) یکی از علل عمده بیماری‌های کبدی است. ۳٪ مردم ناقل این ویروس می‌باشند. مهم‌ترین راه‌های انتقال بیماری عبارتند از: ۱ـ تلقیح (Inoculation) و ۲ـ انتقال خونی با تزریق داروهای داخل وریدی که ۴۰٪ موارد را در ایالات متحده تشکیل می‌دهند. انتقال از طریق فرآورده‌های خونی ۴٪ کل عفونت‌های حاد HCV را شامل می‌شود، مواجهه شغلی بین کارکنان بهداشتی نیز ۴٪ موارد را تشکیل می‌دهد. میزان انتقال از طریق مادر به جنین (Vertical) و انتقال جنسی بسیار نادر است. **بروز هپاتیت C اسپورادیک با منشأ نامعلوم شامل ۴۰٪ موارد** می‌باشد.

احتمال پیشرفت به سمت مزمن‌شدن و تبدیل آن به سیروز در HCV، ۲۰٪ است. در واقع، **HCV عامل اصلی بیماری مزمن کبدی در جوامع غربی و شایع‌ترین وضعیت نیازمند پیوند کبد در آمریکاست. ویروس هپاتیت C، یک ویروس RNAدار تک‌رشته‌ای از خانوادهٔ فلاوی‌ویروس‌ها** می‌باشد.

HCV، ۶ ژنوتیپ دارد. یک فرد عفونی می‌تواند حامل انواع گوناگونی از HCV باشد که گونه‌های مشابه نامیده می‌شوند. به نظر می‌رسد که افزایش تعداد گونه‌های مشابه با پیش‌آگهی بدتر همراه باشد. دورهٔ کمون ۲ تا ۲۶ هفته و به طور متوسط ۶ تا ۱۲ هفته است. آنتی‌بادی‌های ضد HCV طی چند هفته تا چند ماه ایجاد می‌شوند ولی **سبب ایمنی مؤثر نمی‌شوند. پاسخ‌های ایمنی قوی شامل سلول‌های CD_4^+ و CD_8^+ با عفونت‌های HCV خود محدود مرتبطند.**

⊚ مارکرهای سرمی: HCV-RNA به مدت ۳-۱ هفته در خون قابل کشف است. در عفونت‌های مزمن، HCV-RNA همراه با افزایش دوره‌ای آمینوترانسفرازها دیده می‌شود. در درصد کمی از افراد، سطح آمینوترانسفرازها حتی در حضور غیرطبیعی بودن بافت کبد، به‌طور مداوم پایین است (شکل ۳-۷).



شکل ۳-۷. تغییرات مارکرهای سرولوژیک در هپاتیت C. شکل A: بهبود هپاتیت حاد، شکل B: پیشرفت به سمت هپاتیت مزمن

نکته: افزایش دوره‌ای سطح ترانس آمینازهای سرم یک الگوی مشخص کننده برای عفونت HCV محسوب می‌گردد.

نکته: هپاتیت برق‌آسا در هپاتیت C نادر است.

نکته: عفونت پایدار، Hallmark عفونت HCV است که در ۸۵–۸۰٪ از افراد با عفونت تحت بالینی یا عفونت حاد بی‌علامت دیده می‌شود.

مثال: بیماری مشکوک به ابتلای به هپاتیت C است. کدام اقدام برای تشخیص بیماری قابل انجام نمی‌باشد؟ (پرانترنی - شهریور ۸۰)

الف) جستجوی RNA متعلق به ویروس در خون در زمان افزایش ترانس آمینازهای سرم

ب) جستجوی آنتی‌بادی ضد ویروس در زمان استقرار بیماری

ج) جستجوی RNA در هفته سوم ابتلای به بیماری

د) جستجوی DNA مربوط به ویروس در بافت کبد در دورهٔ کمون بیماری

پاسخ: د

■ هپاتیت ویروسی D: ویروس هپاتیت D که نام دیگرش **ویروس هپاتیت دلتا** می‌باشد، یک **ویروس RNAدار کوچک و ناقص** است و تنها هنگامی می‌تواند تکثیر شود و ایجاد عفونت نماید که توسط HBsAg پوشیده شده باشد. لذا عفونت HDV هنگامی رخ می‌دهد که **عفونت همزمان با HBV** نیز وجود داشته باشد. بنابراین هپاتیت D در دو حالت ایجاد می‌گردد: **۱- عفونت همزمان حاد** پس از آلوده شدن با سرم حاوی هر دو ویروس HDV و HBV و **۲- عفونت اضافه شده (Superinfection)** بر یک ناقل مزمن HBV.

۱ ـ اکثر بیماران مبتلا به عفونت همزمان ویروس هپاتیت B و D قادر می‌باشند که **ویروس‌ها را از بین برده و بهبودی کامل پیدا کنند**. گاهی نیز ممکن است عفونت فولمینانت و یا ندرتاً هپاتیت مزمن روی دهد.

۲ ـ در موارد Superinfection، یک هپاتیت تسریع یافته که در عرض ۴ تا ۷ هفته به سمت هپاتیت مزمن شدیدتر پیشرفت می‌کند در یک ناقل بدون نشانه یا دچار هپاتیت مزمن زمینه‌ای، روی می‌دهد.

۳ ـ ردیابی IgM anti HDV و HBC-Ag بهترین شاخص جهت عفونت همزمان حاد با HDV و HBV می‌باشد.

۴ ـ IgM آنتی ـ HDV قابل اطمینان‌ترین شاخص برای مواجههٔ اخیر با HDV است.

■ هپاتیت ویروسی E: هپاتیت ناشی از HEV **از طریق آب منتقل می‌شود و انتشار روده‌ای دارد** و بیشتر در سال‌های پس از شیرخوارگی دیده می‌شود. HEV یک ویروس RNA دار تک‌رشته‌ای بدون پوشش می‌باشد. آنتی HEV از نوع IgM و IgG، در سرم قابل کشف می‌باشد. ویروس را **می‌توان با میکروسکوپ الکترونی در مدفوع** شناسایی کرد.

نکته: یک تصویر مشخص‌کنندهٔ عفونت هپاتیت E، **میزان بالای مورتالیتی در زنان باردار است که به حدود ۲۰٪ می‌رسد.**

نکته: هپاتیت E معمولاً خود محدود شونده است و **با بیماری مزمن کبد یا ویرمی پایدار همراه نیست.**

■ اشکال بالینی و پیامدهای هپاتیت ویروسی: به جز استثنائات نادر، **HAV، HCV و HEV حالت ناقل ندارند و عفونت‌های HAV و HEV مزمن نمی‌شوند.** خلاصه‌ای از پیامدهای بالینی هپاتیت‌های ویروسی در زیر آمده است:

۱ ـ عفونت بدون نشانه: این بیماران فقط به صورت اتفاقی براساس **افزایش اندک ترانس آمینازهای سرمی یا آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی** شناخته می‌شوند.

۲ ـ هپاتیت حاد ویروسی: شامل ۴ مرحله است:

الف) دوره کمون، **ب)** مرحلهٔ علامت‌دار قبل از زردی، **ج)** مرحله زردی علامت‌دار و **د)** مرحله نقاهت. تشخیص عفونت حاد در HBV آسان و در HCV نادر است.

نکته: **حداکثر میزان آلوده‌کنندگی مربوط به آخرین روزهای دورهٔ کمون و اولین روزهای علایم حاد می‌باشد.**

نکته: ۱۰٪ مبتلایان به هپاتیت حاد به خصوص هپاتیت B دچار یک **سندرم شبیه بیماری سرم** با علایم **تب، راش و دردهای مفصلی** می‌شوند که مربوط به **کمپلکس‌های ایمنی در گردش** می‌باشد.

نکته: **مرحلهٔ زردی در بزرگسالان (ولی نه اطفال)** مبتلا به HAV شایع است ولی در ۵۰٪ موارد HBV و اکثر موارد HCV وجود ندارد.

۳ ـ هپاتیت مزمن ویروسی: بنا به تعریف عبارت است از وجود شواهد سرولوژیک، بیوشیمیایی و یا علایم و نشانه‌های مربوط به بیماری کبدی به مدت بیشتر از ۶ ماه که از نظر هیستولوژیک با التهاب و نکروز کبدی همراه می‌باشد.

نکته: مهمترین عامل منفردی که تعیین‌کننده احتمال ایجاد هپاتیت مزمن پیشرونده است، **اتیولوژی می‌باشد (نه الگوی هیستولوژیک).**

نکته: علل مهم هپاتیت مزمن به غیر از ویروس‌های هپاتیت عبارتند از: بیماری ویلسون، کمبود α_1 ـ آنتی‌تریپسین، اعتیاد مزمن به الکل، داروها مثل ایزونیازید، α ـ متیل دوپا و متوترکسات و علل اتوایمیون.

نکته: در بعضی بیماران تنها علامت هپاتیت مزمن **افزایش سطح ترانس آمینازها** می‌باشد و شایع‌ترین نشانه خستگی است.

نکته : علت اصلی مرگ در هپاتیت مزمن سیروز است؛ که با نارسایی کبد، انسفالوپاتی کبدی یا هماتمز شدید از واریس‌های مری و کارسینوم هپاتوسلولر همراه است.

۴ ـ حالت ناقل: که در این حالت شخص، فاقد بیماری آشکار است ولی حامل ارگانیسم می‌باشد و می‌تواند آن را انتقال دهد. در این حالت ممکن است فرد به صورت ناقل سالم باشد یا دچار آسیب مزمن کبدی بدون نشانه باشد. حالت ناقل معمولاً در HBV و HCV مشاهده می‌گردد. خطر اندکی برای ناقل شدن HDV در کنار HBV پس از انتقال خون وجود دارد.

نکته : عفونت با HBV در اوایل زندگی به خصوص انتقال از مادر به جنین سبب ایجاد حالت ناقل در ۹۵-۹۰٪ موارد می‌شود. در حالی‌که فقط در ۱۰-۱٪ از کسانی‌که در بزرگسالی به عفونت اکتسابی مبتلا شوند حالت ناقل روی می‌دهد.

نکته : مبتلایان به اختلال ایمنی استعداد بیشتری جهت ایجاد حالت ناقل دارند.

۵ ـ هپاتیت فولمینانت: در درصد کمی از مبتلایان به هپاتیت‌های A، B یا E، نارسایی حاد کبدی در نتیجهٔ نکروز وسیع کبد رخ می‌دهد. در صورتی که بیماری چند هفته تا چند ماه طول بکشد، به آن «نکروز کبدی تحت حاد» گویند که در آن کبد دچار نکروز وسیع و هیپرپلازی رژنراتیو می‌شود. داروها و مواد شیمیایی نیز سبب نکروز وسیع کبد می‌شوند.

مثال: در هپاتیت مزمن، کدام یک از عوامل زیر در ایجاد فرم پیشرونده بیماری نقش مهمتری دارد؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۵)

الف) اتیولوژی ب) شدت فیبروز

ج) سن بیمار د) جنس بیمار

پاسخ: الف

▫ نماهای مورفولوژیک هپاتیت ویروسی: عفونت HBV می‌تواند هپاتوسیت‌های شیشه‌مات (Ground-glass) ایجاد نماید. همچنین به‌علت تکثیر فعال ویروس ممکن است برخی هپاتوسیت‌های آلوده به HBV دارای هسته‌های شنی (Sanded nuclei) شوند.

● هپاتیت حاد: در هپاتیت حاد، آسیب هپاتوسیت‌ها باعث تورم منتشر می‌شود که به آن دژنراسیون بالونی می‌گویند. التهاب وجه مشخصه اصلی هپاتیت حاد می‌باشد. سلول‌های کوپفر دچار هیپرپلازی و هیپرتروفی شده و اغلب پر از رنگدانه‌های لیپوفوشین می‌شوند. انفیلتراسیون التهابی گاهی به پارانشیم اطراف مسیرهای پورت رفته و سبب نکروز اطراف پورت می‌شود (هپاتیت متلاقی Interface hepatitis).

۱ ـ هپاتوسیت‌های آپوپتوزی سلول‌هایی چروکیده و شدیداً ائوزینوفیل با هسته‌های قطعه قطعه می‌باشند.

۲ ـ تغییر چربی (Fatty change) به‌جز در HCV، در سایر موارد معمولاً دیده نمی‌شود.

۳ ـ در موارد شدید، نکروز متصل کننده هپاتوسیت‌ها ایجاد Bridging Necrosis یا نکروز پل‌ساز کرده فرم شدید هپاتیت حاد را نمایان می‌کند. تحت فشار قرارگرفتن سینوزوئیدها به علت تورم و نکروز منجر به بی‌نظمی پارانشیم و عدم هماهنگی لبول‌ها خواهد شد.

۴ ـ در نهایت اپیتلیوم مجاری صفراوی به خصوص در HCV ممکن است فعال شده و تکثیر پیدا کند (شکل ۴-۷).

مثال: وجود نمای Sanded nuclei, Ground galss در سلول‌های کبدی، از مشخصات کدام عفونت ویروسی زیر می‌باشد؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۰)

الف) HBV ب) HDV

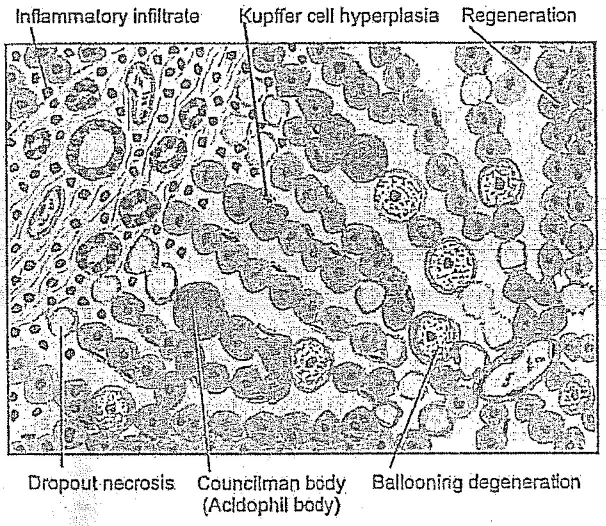
ج) HCV د) HGV

پاسخ: الف

● هپاتیت مزمن: در تمام اشکال هپاتیت مزمن غالباً نکروز هپاتوسیت‌ها در سرتاسر لبول رخ می‌دهد. در بیماری خفیف، التهاب به فضاهای پورتال محدود می‌شود.

نکته : تجمعات لنفاوی در فضاهای پورتال، غالباً در عفونت HCV دیده می‌شوند.

نکته : رسوب بافت فیبرو، مشخصهٔ اصلی آسیب برگشت‌ناپذیر کبد می‌باشد.



شکل ۴-۷. تغییرات میکروسکوپیک هپاتیت حاد

به دنبال از بین رفتن هپاتوسیت‌ها و فیبروز، نهایتاً سیروز ایجاد می‌شود که با تیغه‌های فیبرو و ندول‌های رژنراتیوهپاتوسیت‌ها همراهی دارد. در این نوع سیروز، ندول‌هایی با اندازه‌های نامنظم که توسط اسکارهای پهن از هم جدا شده‌اند، دیده می‌شود. قطر این ندول‌ها، معمولاً بزرگتر از ۰/۳ سانتی‌متر می‌باشد (سیروز ماکروندولار). این سیروز معمولاً، ناشی از ویروس‌ها است اما سایر علل آن عبارتند از: هپاتوتوکسین‌هایی مثل تتراکلرید کربن و سموم قارچی، داروها (استامینوفن، آلفا ـ متیل دوپا) و حتی الکل. در حدود ۱۰٪ موارد نیز هیچ علتی برای سیروز وجود ندارد.

● هپاتیت اتوایمیون: این نوع هپاتیت از نظر مورفولوژیک با هپاتیت مزمن ویروسی، قابل افتراق نمی‌باشد. ویژگی‌های برجستهٔ این هپاتیت شامل موارد زیر هستند: ۱ـ شیوع بیشتر در زنان (۷۰٪)، ۲ـ فقدان شاخص‌های سرولوژیک ویروسی، ۳ـ افزایش سطح IgG سرم (بیش از ۲/۵ گرم در دسی لیتر)، ۴ـ افزایش تیتراتوآنتی‌بادی‌ها در ۸۰٪ موارد (شامل ANA، آنتی‌بادی ضد عضله صاف و ضد میتوکندری)، ۵ـ حضور انواع دیگر بیماری‌های اتوایمیون (در ۶۰٪ موارد) شامل آرتریت روماتوئید، تیروئیدیت، سندرم شوگرن و کولیت اولسراتیو.

هپاتیت اتوایمیون براساس نوع آنتی‌بادی‌ها به سه گروه تقسیم می‌شود. بیشتر بیماران دارای آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای، آنتی بادی‌های ضد عضله صاف، آنتی بادی میکروزومال کبدی کلیوی و آنتی بادی علیه آنتی‌ژن محلول کبدی/ پانکراسی در گردش خون خود هستند که از طریق ایمونوفلورسانس یا ELISA قابل ردیابی می‌باشند.

نکته : شاخص‌ترین این آنتی‌بادی‌ها عبارتند از:

۱ ـ آنتی‌بادی‌های عضلهٔ صاف که بر ضد پروتئین‌های اسکلت سلولی شامل اکتین، تروپونین و تروپومیوزین هستند.

۲ ـ آنتی‌بادی‌های میکروزمال کبدی کلیوی که بر ضد اجزای سیستم سیتوکروم P-450 و VDP- گلوکورونیل ترانسفرازها می‌باشند.

نکته : عاملین اصلی آسیب سلولی، سلول‌های CD_4^+ کمکی می‌باشند.

مثال: خانمی به علت استفراغ خونی بستری شده است. در بررسی‌ها، واریس مری همراه با کبد ندولر تشخیص داده می‌شود ولی تست‌های سرولوژیک انواع هپاتیت ویروسی منفی است. در سابقه، بیماری آرتریت روماتوئید را ذکر می‌کند. برای تشخیص علت سیروز، کدام یک از یافته‌های زیر کمترین کمک را می‌کند؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۷)

جدول ۱-۷. الگوهای آسیب کبدی ناشی از دارو و توکسین

الگوی آسیب	یافته‌های مورفولوژیک	نمونه‌هایی از داروهای مربوطه
کلستاتیک	کلستاز هپاتوسلولر ملایم بدون التهاب	داروهای ضدبارداری و استروییدهای آنابولیک؛ درمان جایگزینی با استروژن
هپاتیت کلستاتیک	کلستاز همراه با فعالیت نکروزی- التهابی لوبولی؛ احتمال تخریب مجرای صفراوی	آنتی‌بیوتیک‌های متعدد؛ فنوتیازین‌ها
نکروز هپاتوسلولر	نکروز نقطه‌ای (Spotty) هپاتوسیت‌ها نکروز Zone 3 submassive نکروز وسیع (massive)	متیل دوپا، فنی توپین، استامینوفن، هالوتان، ایزونیازید، فنی‌توپین
استئاتوز	ماکروووزیکولر نکروز Zone 3 submassive نکروز وسیع	اتانول، متوتروکسات، کورتیکواستروییدها، تغذیهٔ کامل وریدی
استئاتوهپاتیت	میکروووزیکولر، اجسام مالوری نکروز Zone 3 submassive نکروز وسیع	آمیودارون، اتانول
فیبروز و سیروز	فیبروز دورپورت و دور سلولی نکروز Zone 3 submassive نکروز وسیع	متوتروکسات، ایزونیازید، انالاپریل
گرانولوم‌ها	گرانولوم‌های اپیتلیویید غیرکازئیفه نکروز Zone 3 submassive نکروز وسیع	سولفونامیدها، بسیاری از داروهای دیگر
ضایعات عروقی	سندرم انسداد سینوزوییدی (بیماری Veno-occlusive): انسداد وریدهای مرکزی سندرم بودکیاری اتساع سینوزوییدی پلیوز کبدی (Peliosis hepatis): حفرات پر از خون فاقد پوشش اندوتلیال نکروز Zone 3 submassive نکروز وسیع	شیمی درمانی با دوز بالا، نوع خاصی از چای (bush teas) قرص‌های ضد بارداری خوراکی قرص‌های ضدبارداری خوراکی، بسیاری از داروهای دیگر استروییدهای آنابولیک، تاموکسیفن
نئوپلاسم‌ها	آدنوم کبدی کارسینوم هپاتوسلولر کلانژیوکارسینوم آنژیوسارکوم	داروهای ضدبارداری خوراکی، استروییدهای آنابولیک توروتراست (Thorotrast) توروتراست توروتراست، وینیل کلراید

الف) هپاتیت مزمن در بیوپسی
ب) بالا بودن IgG در سرم
ج) وجود آنتی‌بادی‌ها
د) شیوع بالای HLA-B8

پاسخ: الف

آبسه‌های چرکی کبد

اکثر آنها به دنبال **عفونت انگلی** (آمیب و اکینوکوک) و با شیوع کمتر **پروتوزوآها و کرم‌ها** ایجاد می‌شوند. **آبسه‌های باکتریال** ممکن است **منفرد یا متعدد** باشند، و قطر آنها از **چند میلی‌متر تا چند سانتی‌متر** متغیر است. این آبسه‌ها معمولاً توسط **باکتری‌های گرم منفی** مانند **اشریشیا کلی و کلبسیلا** ایجاد می‌شوند. **انتشار هماتوژن سبب ایجاد آبسه‌های کوچک و متعدد و تهاجم مستقیم و ترومای نافذ معمولاً سبب ایجاد آبسه‌های بزرگ منفرد می‌شوند.**

نکته: **آبسه‌های کبدی زیر دیافراگمی** (به خصوص نوع آمیبی) ممکن است به **حفره توراسیک** انتشار یافته و سبب **آمپیم یا آبسه ریه** شوند.

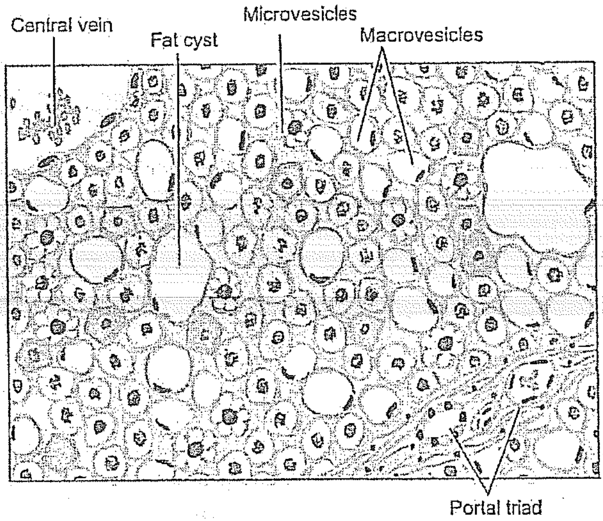
بیماری‌های کبدی ناشی از الکل و داروها

آسیب ناشی از دارو ممکن است به علت **سمیت مستقیم، تبدیل کبدی یک گزنوبیوتیک به توکسین فعال یا مکانیسم‌های ایمنی** رخ دهد. **الکل**، مهمترین ماده‌ای است که سبب آسیب توکسیک کبد می‌شود.

■ **بیماری کبد الکلی**: تأثیرات مهم الکل بر روی کبد عبارتند از: **۱- استئاتوز کبدی، ۲- هپاتیت الکلی و ۳- سیروز** که جمعاً بیماری کبد الکلی نامیده می‌شوند.

۱ - **استئاتوز کبدی (کبد چرب)**: حتی بعد از مصرف متوسط الکل میکروووزیکول‌های لیپیدی در هپاتوسیت‌ها تجمع می‌یابند و پس از مصرف مزمن الکل **ماکروووزیکول‌های شفاف و بزرگ لیپیدی** ایجاد شده و سبب جابه جایی هستهٔ سلول به سمت محیط می‌شوند. این تغییر ابتدا مرکز لبولی بوده و در موارد شدید تمام لبول را درگیر می‌کند **(شکل ۵-۷)**.

نکته: از نظر ماکروسکوپی کبد چرب ناشی از مصرف مزمن الکل، **بزرگ، نرم، زردرنگ و گریسی** بوده و با ادامه مصرف الکل **بافت فیبرو** در اطراف وریدهای مرکزی و سینوزوییدهای مجاور ظاهر می‌شود.



شکل ۵-۷. کبد چرب (Fatty liver)

نکته : تا قبل از بروز فیبروز، تغییر چربی به‌طور کامل برگشت‌پذیر است.

۲ ـ هپاتیت الکلی: ویژگی‌های مورفولوژیک هپاتیت الکلی عبارتند از: الف) تورم و نکروز هپاتوسیت‌ها، ب) اجسام مالوری (برای هپاتیت الکلی اختصاصی نیستند)، ج) واکنش نوتروفیلی و د) فیبروز.

اجسام مالوری علاوه بر هپاتیت الکلی در سیروز صفراوی اولیه، بیماری ویلسون، سندرم‌های کلستازی و تومورهای سلول کبدی نیز دیده می‌شوند. اجسام مالوری شامل انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی ائوزینوفیلیک هستند که در هپاتوسیت‌های دژنرسانس یافته مشاهده می‌گردند.

نکته : در هپاتیت الکلی تقریباً همیشه فیبروز فعال سینوزوییدی و اطراف ونولی مشاهده می‌شود.

نکته : از نظر ماکروسکوپی کبد اندازهٔ طبیعی یا بزرگتر از حد طبیعی دارد و به علت وجود مناطق رنگ گرفته از صفرا دارای لکه‌های قرمز رنگی می‌باشد.

مثال: بیوپسی کبد بیماری ۵۰ ساله نمایانگر استئاتوز، نکروز کانونی سلول‌های کبدی، وجود هپاتوسیت‌های دارای مواد ائوزینوفیل (اجسام مالوری)، فیبروز و آماس نوتروفیلی می‌باشد. کدام تشخیص جهت وی مناسب‌تر است؟

(پرانترنی ـ اسفند ۸۹)

الف) هپاتیت اتوایمیون　　ب) سندرم Reye

ج) هپاتیت الکلی　　د) کمبود آلفا یک آنتی‌تریپسین

پاسخ: ج

۳ ـ سیروز الکلی: نوع نهایی و برگشت‌ناپذیر بیماری کبدی الکلی می‌باشد. ندول‌های بزرگ و پراکنده برروی سطح کبد، یک نمای (گل میخی) بوجود می‌آورند. تدریجاً کبد فیبروزه شده چربی خود را از دست می‌دهد و چروکیده می‌گردد (شکل ۶-۷).

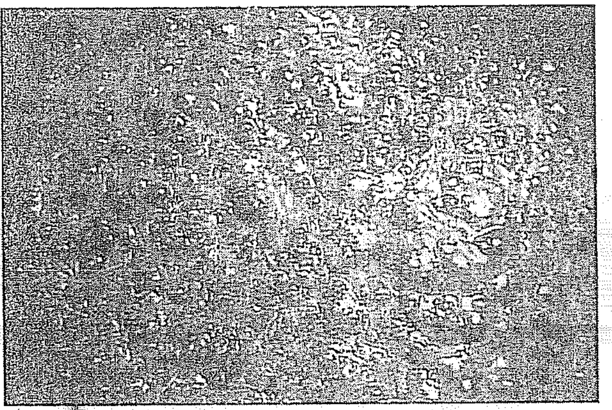
نکته: نکروز ایسکمیک و انسداد فیبروی ندول‌ها در نهایت سبب تشکیل اسکارهای رنگ‌پریده سفت می‌گردد (Laennec's cirrhosis).

● پاتوژنز: زنان بیش از مردان مستعد آسیب کبدی ناشی از الکل می‌باشند. نوع الکل و تواتر نوشیدن آن بر خطر ایجاد بیماری کبدی مؤثر هستند. استئاتوز هپاتوسلولر ناشی از موارد زیر است:

۱ ـ شانت سوبستراهای طبیعی از مسیر کاتابولیسم به سمت بیوسنتز لیپید

۲ ـ نقص در ساخت و ترشح لیپوپروتئین‌ها

۳ ـ افزایش کاتابولیسم چربی در محیط



شکل ۶-۷. سیروز الکلی با ندول‌های منتشر در سطح کبد مشخص می‌شود. متوسط اندازه هر یک از ندول‌ها ۳ میلی‌متر است.

علل هپاتیت الکلی نامعلومند ولی موارد زیر، تغییرات مهمی هستند که بر اثر الکل رخ می‌دهند:

● استالدئید (متابولیت واسطهٔ اصلی) سبب پراکسیداسیون چربی و اتصال پروتئین به استالدئید می‌شود که منجر به آسیب اسکلت سلولی و عملکرد غشا خواهد شد.

● اثر مستقیم الکل بر سازماندهی میکروتوبول‌ها، عملکرد میتوکندری و محلولیت غشا.

● تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن در نوتروفیل‌ها و در حین اکسیداسیون اتانول.

نکته : در کل، به هم خوردن نظم سیتوکین‌ها ویژگی اصلی هپاتیت الکلی و بیماری کبد الکلی است و به نظر می‌رسد که TNF، عامل اصلی آسیب باشد.

نکته : از آنجا که حداکثر میزان استالدئید و رادیکال‌های آزاد در ناحیهٔ مرکز لوبولی پارانشیم تولید می‌شوند، این منطقه بیش از همه مستعد آسیب توکسیک است.

● سیر بالینی: چنین تخمین زده شده که مصرف بیش از حد الکل به مدت ۲۰-۱۵ سال جهت ایجاد هپاتیت الکلی ضروری است. یافته‌های آزمایشگاهی عبارتند از: هیپربیلی‌روبینمی، افزایش آلکالن فسفاتاز و اغلب لوکوسیتوز نوتروفیلی. افزایش آلانین آمینوترانسفراز و آسپارتات آمینوترانسفراز سرم (ولی معمولاً در حد کمتر از ۵۰۰U/ml باقی می‌مانند). در الکلی‌های مزمن ممکن است الکل به منبع اصلی انرژی در رژیم غذایی تبدیل و منجر به سوء تغذیه و کمبود ویتامین‌ها شود.

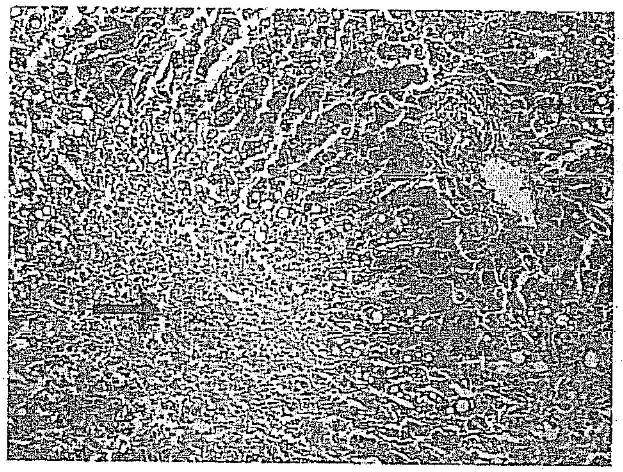
■ بیماری‌های کبدی ناشی از دارو: واکنش‌های دارویی ۲ دسته‌اند: ۱) واکنش‌های قابل پیش بینی، ۲) واکنش‌های غیرقابل پیش‌بینی (ایدیوسنکراتیک). از نظر بالینی و هیستولوژیک، هپاتیت مزمن دارویی و هپاتیت مزمن ویروسی یا هپاتیت اتوایمیون، قابل افتراق نیستند. بنابراین مارکرهای سرولوژیک عفونت ویروسی جهت تشخیص، حیاتی هستند. واکنش‌های دارویی قابل پیش‌بینی ممکن است در موارد زیر دیده شوند: استامینوفن، تتراسیکلین، داروهای ضد نئوپلاستیک، سم آمانیتا فالوییدس، تتراکلرید کربن و الکل.

نمونه‌هایی از داروهای ایجادکنندهٔ واکنش ایدیوسنکراتیک عبارتند از:

۱ ـ کلرپرومازین: سبب کلستاز در بیمارانی می‌شود که آن را به آهستگی متابولیزه می‌کنند.

۲ ـ هالوتان: می‌تواند در صورت تماس مکرر سبب هپاتیت کشنده‌ای با واسطهٔ ایمنی شود.

۳ ـ سایر داروها مانند سولفونامیدها، متیل دوپا و آلوپورینول.



شکل ۷-۷. نکروز هپاتوسلولر به علت Overdose استامینوفن. نکروز در ناحیه Perivenular (Zone 3) با پیکان بزرگ مشخص گردیده است.

وابسته به نوع دارو، الگوهای آسیب کبدی ناشی از دارو شامل یک یا تعداد بیشتری از موارد زیر هستند: **نکروز هپاتوسلولر، کلستاز، استئاتوز، استئاتوهپاتیت، فیبروز و ضایعات عروقی.**

نکته: **استامینوفن (شایع‌ترین)، تتراکلریدکربن و سموم قارچ‌ها، مستقیماً سبب آسیب کبدی می‌شوند. موارد زیر ممکن است سبب نارسایی حاد کبد شوند: استامینوفن، هالوتان، داروهای ضد سل (ریفامپین، ایزونیازید)، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز ضد افسردگی، مواد شیمیایی صنعتی مانند تتراکلرید کربن و مسمومیت با قارچ.**

نکته: شایع‌ترین علت، **مسمومیت با استامینوفن** می‌باشد که حدود ۶۰٪ آنها، تصادفی هستند.

- **مورفولوژی:** در برش، مناطق نکروتیک، ظاهری خمیری به رنگ قرمز تیره با ته رنگ صفراوی دارند. از نظر میکروسکوپی، تخریب کامل هپاتوسیت‌ها، یک شبکهٔ رتیکولین کلاپس شده برجای می‌گذارد و مسیرهای پورت حفظ می‌شوند (شکل ۷-۷).

بیماری‌های متابولیک و ارثی کبد

بیماری کبد چرب غیرالکلی: شایع‌ترین بیماری متابولیک کبد، بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) می‌باشد که به صورت **استئاتوز (کبد چرب) یا استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)** ظاهر می‌شود.

نکته: NAFLD و NASH در بسیاری موارد با **مقاومت به انسولین** همراهند. سایر متغیرهای همراه عبارتند از:

- **دیابت نوع ۲ (یا سابقهٔ خانوادگی دیابت)**
- چاقی ($BMI>30kg/m^2$ در سفیدپوستان و $BMI>25kg/m^2$ در آسیایی‌ها)
- **دیس لیپیدمی و هیپرتری گلیسریدمی، HDL پایین، LDL بالا**
- **پاتوژنز و علایم بالینی:** ترکیب مقاومت به انسولین و وضعیت‌های ذکر شده در بالا، به عنوان **سندرم متابولیک** شناخته می‌شوند. بهترین پیش‌بینی کننده‌های فیبروز شدید و پیشرفت بیماری عبارتند از: **دیابت نوع ۲ و چاقی.** مقاومت به انسولین از طریق ۳ مکانیسم زیر منجر به تجمع تری‌گلیسریدها در هپاتوسیت‌ها می‌شود:

۱ـ اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب
۲ـ افزایش سنتز و برداشت اسیدهای چرب
۳ـ کاهش ترشح کبدی VLDL

نکته: در نتیجهٔ استرس اکسیداتیو یا آزادسازی از بافت چربی، **سطح TNF، IL-6 و کموکین MCD_1** افزایش یافته و منجر به **آسیب کبدی و التهاب** می‌شود. **آدیپونکتین** تولید شده توسط بافت چربی، با اثرات این سیتوکین‌ها مقابله می‌کند.

نکته: NAFLD، **شایع‌ترین علت افزایش تصادفی ترانس آمینازهای سرم** است.

نکته: پیشرفت استئاتوز به NASH و در نهایت به سیروز اندک است ولی علت قابل توجهی در مبتلایان به **سیروز کریپتوژنیک** در نظر گرفته می‌شود.

بیماری‌های متابولیک ارثی

هموکروماتوز: هموکروماتوز **با تجمع بیش از اندازهٔ آهن در بدن** مشخص می‌شود. بیشترین رسوب آهن، در ارگان‌های پارانشیمی نظیر **کبد و پانکراس** می‌باشد. بیماری ممکن است **ژنتیکی یا اکتسابی** باشد.

حداقل ۴ نوع ژنتیکی از هموکروماتوز ارثی وجود دارد که شایع‌ترین آنها یک بیماری **اتوزومال مغلوب** با بروز در بزرگسالی است که به علت **جهش‌هایی در ژن HFE** رخ می‌دهد. مهمترین علل بیماری اکتسابی عبارتند از: **تزریق خون‌های متعدد، اریتروپوییزیس غیرمؤثر (مانند تالاسمی بتا و آنمی سیدروبلاستیک)، افزایش دریافت آهن (سیدروز Bantu) و بیماری مزمن کبد.** نماهای زیر برای این بیماری تشخیص دهنده هستند:

الف) در موارد خیلی پیشرفته به شکل: **۱ـ سیروز** (تمامی بیماران)، **۲ـ دیابت** (۸۰-۷۵٪)، **۳ـ تشکیل رنگدانه** (۸۰-۷۵٪) پدیدار می‌شوند.

ب) تجمع آهن برای تمامی طول زندگی بوده و علایم اصولاً برای **بار اول در دهه‌های پنجم تا ششم عمر** بروز پیدا می‌کنند.

ج) ژن هموکروماتوز بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ نزدیک به ژن HLA قرار دارد و HFE نامیده می‌شود.

د) هموکروماتوز **در مردان** شایع‌تر بوده و تظاهرات بالینی در آنها **زودتر** آشکار می‌شود.

نکته: به نظر می‌رسد در هموکروماتوز ژنتیکی یک **نقص اولیه در جذب روده‌ای آهن** موجود در رژیم غذایی وجود دارد که سبب تجمع خالص **۱-۰/۵ گرم آهن در سال** می‌شود.

احتمالاً HFE و سایر ژن‌های مرتبط، **سطوح هپسیدین (هورمون حاوی آهن تولید شده توسط کبد)** را تنظیم می‌کنند که سبب **کاهش خروج آهن از روده‌ها و ماکروفاژها به پلاسما و همچنین مانع جذب آن** می‌شود. سطح هپسیدین در تمامی انواع ژنتیکی شناخته شدهٔ هموکروماتوز، **کاهش** و به دنبال آن جذب آهن **افزایش** می‌یابد.

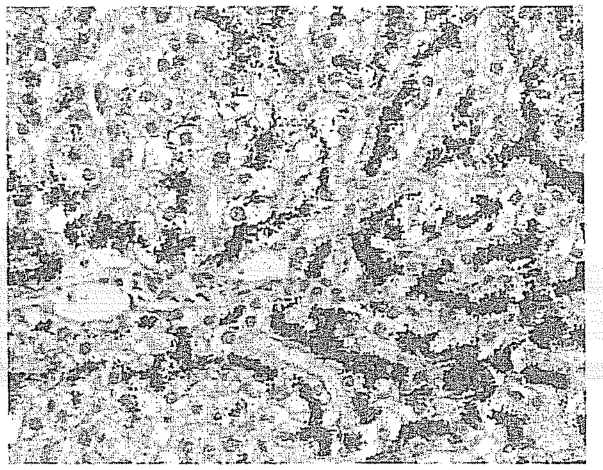
نکته: بیماری هنگامی آشکار می‌گردد که تجمع آهن به **۲۰ گرم** برسد.

- **مورفولوژی:** از نظر مورفولوژی تغییرات در هموکروماتوز با موارد زیر مشخص می‌گردند: الف) رسوب هموسیدرین (به ترتیب نزولی وخیم بودن در ارگان‌های زیر می‌باشد: کبد ـ پانکراس ـ میوکارد ـ هیپوفیز ـ غدد آدرنال ـ تیروئید ـ غدد پاراتیروئید ـ مفاصل و پوست)، ب) سیروز، ج) فیبروز پانکراس.

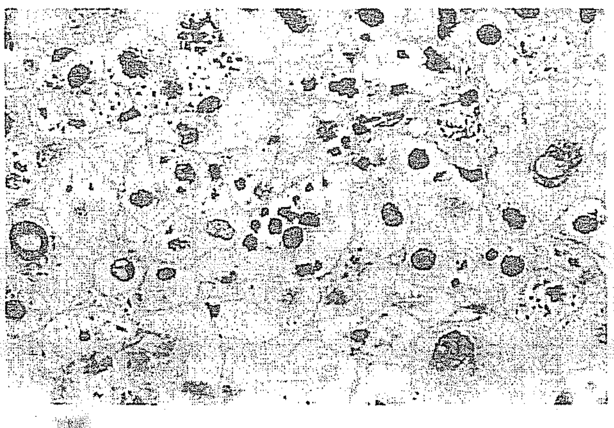
آهن در کبد در ابتدا به شکل گرانول‌های هموسیدرین به رنگ **زرد طلایی** در سیتوپلاسم هپاتوسیت‌های محیطی ظاهر می‌شود که با رنگ‌آمیزی پروس به رنگ آبی درمی‌آید (شکل ۸-۷). آهن دارای اثر سمی مستقیم است و بنابراین **التهاب مشاهده نمی‌شود.** در نهایت کبد بزرگتر از حد عادی شده، متراکم و به رنگ قهوه‌ای درمی‌آید. تیغه‌های فیبرو تدریجاً ایجاد می‌شوند و یک نمای **سیروز میکروندولر** در کبد **شدیداً پیگمانته** بوجود می‌آورند.

نکته: بالغین مبتلا به هموکروماتوز ژنتیکی دارای وزن خشک آهن بیش از ۱۰۰۰۰$\mu g/gm$ هستند و **فیبروز و سیروز** زمانی که این مقدار به بیش از ۲۲۰۰۰$\mu g/gm$ برسد ایجاد می‌گردند.

نکته: **کارسینوم هپاتوسلولر** از علل مهم مرگ در این بیماران است زیرا درمان اضافه‌بار آهن، سبب از بین رفتن خطر این نئوپلاسم نمی‌شود (به علت آسیب اکسیداتیو DNA توسط آهن).



شکل ۸-۷. هموکروماتوز ارثی. در رنگ‌آمیزی پروس (Prussian) آهن در سلول‌های کبدی به رنگ آبی درمی‌آید.



شکل ۹-۷. کمبود α_1 آنتی‌تریپسین. رنگ‌آمیزی با پریودیک اسید شیف (PAS) کبد، نشان‌دهنده گرانول‌های قرمز سیتوپلاسمیک است که کاراکتریستیک کمبود α_1 آنتی‌تریپسین می‌باشد.

▫ بیماری ویلسون: یک اختلال اتوزوم مغلوب در متابولیسم مس می‌باشد که با تجمع سطوح سمی مس در بسیاری از بافت‌ها و ارگان‌ها به خصوص کبد، مغز و چشم مشخص می‌شود. نقص ژنتیکی عامل بیماری، جهشی در ATP7B می‌باشد. ژن آن برروی کروموزوم ۱۳ قرار دارد. این بیماری از هموکروماتوز ژنتیکی شیوع کمتری دارد. در بیماری ویلسون، جذب مس و انتقال آن به کبد طبیعی است ولی مس جذب شده قادر به ورود به خون همراه با سرولوپلاسمین نبوده و دفع صفراوی آن شدیداً کاهش یافته است.

مس متصل نشده به سرولوپلاسمین معمولاً در ۵ سالگی به گردش خون وارد شده و سبب همولیز و تغییرات پاتوژنیک در مغز، قرنیه، کلیه‌ها، استخوان‌ها، مفاصل و غدد پاراتیروئید می‌شود و همزمان با آن ترشح ادراری مس شدیداً افزایش می‌یابد.

نکته: تشخیص بیوشیمیایی بیماری ویلسون براساس کاهش سرولوپلاسمین سرم، افزایش میزان مس کبد و افزایش دفع ادراری مس می‌باشد.

◎ مورفولوژی: تغییرات مورفولوژیک اصلی کبد در بیماری ویلسون عبارتند از: ۱ـ Fatty change، ۲ـ هپاتیت حاد مشابه هپاتیت حاد ویروسی، (تنها تفاوت آنها Fatty change می‌باشد)، ۳ـ هپاتیت مزمن مشابه هپاتیت مزمن ویروسی، دارویی یا الکلی که ممکن است دارای ویژگی‌های مشخص‌کننده‌ای مثل تغییر چربی، هسته واکوئول دار و اجسام مالوری باشد، ۴ـ سیروز و ۵ـ نکروز وسیع کبد که نادر است و از نکروز ویروسی یا دارویی قابل افتراق نیست.

نکته: مس مازاد را می‌توان با رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی نظیر رودانین برای مس و ارسئین برای پروتئین همراه با مس مشخص نمود ولی بهترین راه تشخیص بیماری ویلسون، نشان دادن افزایش محتوای مس کبدی به میزان بیش از ۲۵۰$\mu g/gm$ در وزن خشک کبد می‌باشد.

نکته: در بیماری ویلسون آسیب مغزی به‌طور اولیه سبب درگیری گانگلیون‌های بازال به ویژه پوتامن می‌شود و در تمام موارد درگیری نورولوژیک ضایعات کایزر ـ فلشر نیز دیده می‌شوند.

نکته: حلقه Kayser-Fleischer که رسوبات سبز تا قهوه‌ای رنگ مس در غشاء دسمه قرنیه هستند، پاتوگنومونیک ویلسون می‌باشد.

نکته: شایع‌ترین تظاهر بیماری ویلسون، بیماری حاد یا مزمن کبد می‌باشد.

مثال: مشاهده ماده آمیلوییدی در ارگان درگیر شده از مشخصات کدام بیماری نیست؟ (پرانترنی ـ شهریور ۷۹)

الف) کلیه (مولتیپل میلوم)
ب) تیرویید (مدولری کارسینوما)
ج) مغز (آلزایمر)
د) کبد (ویلسون)

پاسخ: د

▫ کمبود α_1ـ آنتی‌تریپسین: یک اختلال اتوزومال مغلوب است که با کاهش غیرطبیعی سطح مهارکنندهٔ پروتئاز (Pi) مشخص می‌گردد. هپاتوسیت‌ها در کمبود α_1ـ آنتی تریپسین حاوی انکلوزیون‌های گلبولی گرد تا بیضی در سیتوپلاسم هستند که در رنگ‌آمیزی پریودیک اسید شیف، قویاً مثبت (PAS مثبت) می‌شوند. آسیب کبدی می‌تواند از کلستاز شدید همراه با نکروز هپاتوسیتی در نوزاد تا سیروز دوران کودکی یا یک هپاتیت التهابی طول کشیده رو به بهبودی یا سیروزی که تنها در اواخر زندگی نمایان می‌شود در تغییر باشد (شکل ۹-۷).

نکته: کمبود α_1ـ آنتی تریپسین سبب آمفیزم ریوی نیز می‌شود، زیرا فقدان نسبی این پروتئین سبب فعالیت مهار نشدهٔ آنزیم‌های مخرب می‌گردد.

▫ سندرم رای: یک بیماری نادر است که با تغییر چربی (Fatty change) در کبد و آنسفالوپاتی مشخص می‌شود. به‌طور اولیه کودکان کمتر از ۴ سال را گرفتار کرده و اغلب در عرض ۵-۳ روز بعد از یک بیماری ویروسی ایجاد می‌شود. فانکشن میتوکندری‌ها در این بیماری به‌صورت ژنرالیزه از بین می‌رود. هم اکنون سندرم رای سر دستهٔ طیف وسیعی از اختلالاتی به نام «هپاتوپاتی‌های میتوکندریال» می‌باشد.

۱ ـ سندرم رای با تجویز آسپرین در هنگام ابتلای به بیماری‌های ویروسی همراه است.

۲ ـ یافتهٔ پاتولوژیک کلیدی در کبد استئاتوز میکرووزیکولر می‌باشد.

۳ ـ در زیر میکروسکوپ الکترونی میتوکندری‌های بزرگ پلئومورفیک، ماتریکس‌های الکترون شفاف، گسیختگی کریستاها و نابودی اجسام متراکم دیده می‌شوند.

۴ ـ در مغز مبتلایان معمولاً ادم مغزی وجود دارد. آستروسیت‌ها متورم می‌باشند و تغییرات میتوکندریایی دیده می‌شوند.

۵ ـ در عضلات اسکلتی، کلیه‌ها و قلب نیز ممکن است Fatty change میکرووزیکولر و تغییرات میتوکندریایی مشاهده گردند.

مثال: پسربچه ۷ ساله‌ای متعاقب عفونت ویروسی و مصرف آسپرین در حالت اغما به اورژانس مراجعه می‌کند. زردی مختصر و افزایش در AST و ALT دیده می‌شود. کدام یک تغییر عمده میکروسکوپی در کبد می‌باشد؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۴)

الف) نکروز منتشر سلول‌های کبدی
ب) تغییر چربی (Fatty change)
ج) ارتشاح شدید سلول‌های التهابی در فضای پورت
د) گرانولوم در پارانشیم کبد و فضای پورت

پاسخ: ب

مثال: کودک ۳ ساله‌ای با سابقه سرماخوردگی و مصرف آسپرین در ۳ روز پیش به طور ناگهانی دچار کاهش هوشیاری شده و ۲ ساعت پس از ورود به اورژانس فوت کرده است. در بررسی میکروسکوپی نمونه کبد وی، کدام نمای زیر بیشتر دیده می‌شود؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۷)

جدول ۲-۷. ویژگی‌های اصلی سیروز صفراوی اولیه و کلانژیت اسکلروزان اولیه (۱۰۰٪ امتحانی)

پارامتر	سیروز صفراوی اولیه	کلانژیت اسکلروزان اولیه
سن	سن متوسط: ۵۰ سال (۷۰-۳۰)	سن متوسط: ۳۰ سال
جنس	۹۰٪ در زنان	۷۰٪ در مردان
سیر بالینی	پیشرونده	غیرقابل پیش بینی ولی پیشرونده
بیماری‌های همراه	سندرم شوگرن (۷۰٪) اسکلرودرمی (۵٪) بیماری تیروئید (۲۰٪)	بیماری التهابی روده (۷۰٪) پانکراتیت (۲۵٪≥) بیماری‌های فیبروزان ایدیوپاتیک (فیبروز رتروپریتونال)
سرولوژی	AMA مثبت در ۹۵٪ موارد ANA مثبت در ۲۰٪ موارد ANCA مثبت در ۶۰٪ موارد	AMA مثبت در ۵-۰٪ موارد (تیتر پایین) ANA مثبت در ۶٪ موارد ANCA مثبت در ۸۲٪ موارد
رادیولوژی	طبیعی	تنگی‌ها و دانه تسبیحی شدن مجاری صفراوی بزرگ، هرس‌شدگی (Pruning) مجاری کوچکتر
ضایعهٔ مجاری (Duct)	ضایعهٔ گل مانند مجرا (Florid)، از بین رفتن مجاری کوچک	فیبروز دور مجرایی هم مرکز، از بین رفتن مجاری کوچک

الف) گلبول‌های PAS مثبت در سیتوپلاسم هپاتوسیت‌ها
ب) استئاتوز میکروویزیکولار
ج) پرولیفراسیون مجاری صفراوی
د) وجود هپاتوسیت‌های چندهسته‌ای

پاسخ: ب

بیماری‌های مجاری صفراوی داخل کبدی

■ **سیروز صفراوی اولیه:** یک بیماری کلستازی پیشرونده، مزمن و اغلب کشنده کبدی است که با **تخریب مجاری صفراوی داخل کبدی، التهاب و سیروز و نارسایی کبد** مشخص می‌شود. این بیماری اکثراً در **زنان ۴۰ تا ۵۰ ساله** ایجاد می‌شود. شروع آن تدریجی و اغلب با **خارش** ظاهر شده و زردی در اواخر سیر بیماری دیده می‌شود. معمولاً در تمام بیماران افزایش سطح **آلکالن فسفاتاز و کلسترول** سرمی دیده می‌شود، هیپربیلی‌روبینمی مربوط به مراحل انتهایی بوده و نشان‌دهندهٔ آغاز عدم جبران کبدی می‌باشد.

نکته: الگوی اولیهٔ این بیماری به صورت **تخریب غیرچرکی مجاری صفراوی داخل کبدی کوچک تا متوسط** می‌باشد. سیروز، فقط در مراحل انتهایی بیماری ایجاد می‌شود.

نکته: در بیش از ۹۰٪ بیماران **اتوآنتی‌بادی‌های ضد میتوکندریال** دیده می‌شود (به‌خصوص آنتی‌بادی علیه اسید دهیدروژناز میتوکندریایی).

نکته: اختلالات خارج کبدی همراه با این بیماری عبارتند از: **سندرم شوگرن، اسکلرودرمی، تیروئیدیت، آرتریت روماتوئید، پدیدهٔ رینود، گلومرولونفریت مامبرانو و بیماری سلیاک.**

مثال: مردی ۵۵ ساله به علت بی‌حالی، زردی، خارش، تیره شدن ادرار و کم‌رنگ شدن مدفوع به مدت طولانی مراجعه نموده است. دربررسی‌های آزمایشگاهی، سطح IgM سرم طبیعی است و اتوآنتی‌بادی خاصی یافت نشد. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟ (دستیاری - بهمن ۸۱)

الف) سیروز صفراوی اولیه　　ب) هپاتیت ویروسی
ج) کلانژیت اسکلروزان اولیه　　د) سیروز صفراوی ثانویه

پاسخ: د

مثال: بیمار خانمی ۳۵ ساله با سابقه خارش طولانی می‌باشد که اخیراً دچار زردی شده است. در بررسی هیستولوژی کبد، ارتشاح لنفوپلاسماسل و ضایعات گرانولومی غیرنکروزان با تخریب مجاری صفراوی با اندازه متوسط در فضاهای پورت مشهود است. کدام یک از موارد زیر بیشتر مطرح می‌شود؟ (پرانترنی - شهریور ۸۵)

الف) سیروز صفراوی اولیه　　ب) توبرکولوز
ج) کلانژیت اسکلروزان　　د) آترزی سیستم بیلیری

پاسخ: الف

■ **کلانژیت اسکلروزان اولیه:** با التهاب، فیبروز انسدادی و دیلاتاسیون قطعه‌قطعه و انسداد مجاری صفراوی داخل و خارج کبد مشخص می‌شود. **دیلاتاسیون قطعه‌قطعه** در کلانژیوگرافی به صورت **دانه‌های تسبیح** دیده می‌شود. بیشترین شیوع بیماری در **دهه‌های سوم تا پنجم** می‌باشد و **مردان** بیشتر مبتلا می‌شوند.

نکته: این بیماری به‌طور شایع در همراهی با **بیماری التهابی روده** (به خصوص کولیت اولسراتیو) مشاهده می‌گردد.

نکته: در ۱۵-۱۰٪ از مبتلایان به کلانژیت اسکلروزان اولیه، **کلانژیوکارسینوم** رخ می‌دهد که هیچ درمان مؤثری نداشته و از اندیکاسیون‌های مهم پیوند کبد می‌باشد.

مثال: خانمی ۴۰ ساله به علت خارش و زردی مراجعه نموده است. در بررسی‌های آزمایشگاهی افزایش پایدار و قابل ملاحظه سطح آلکالن فسفاتاز سرم وجود دارد. در Endoscopic retrograde cholangiography مجاری صفراوی خارج و داخل کبدی نمای Beading نشان می‌دهد. در بیوپسی کبد در فضاهای پورت انفیلتراسیون خفیف تا متوسط التهابی تک‌هسته‌ای به همراه فیبروز پوست پیازی اطراف مجاری صفراوی وجود دارد. مهمترین تشخیص کدام است؟ (دستیاری - اردیبهشت ۸۴)

الف) Veno-Occlussive Disease
ب) Primary Biliary Cirrhosis
ج) Primary Sclerosing Cholangitis
د) Autoimmune Hepatitis

پاسخ: ج

توضیح: با توجه به جدول ۲-۷ پاسخ (ج) صحیح است.

مثال: آقای ۴۵ ساله‌ای با سابقه کولیت اولسروز با خارش و زردی به پزشک مراجعه می‌کند. AST و ALT مختصری افزایش یافته است و آلکالن فسفاتاز ۴ برابر میزان طبیعی می‌باشد. در نمونه‌برداری کبد افزایش واضح سلول‌های التهابی در فضاهای پورت به همراه آتروفی مجاری صفراوی و فیبروز واضح به خصوص در اطراف مجاری صفراوی دیده می‌شود. کدام تشخیص محتمل‌تر می‌باشد؟ (پرانترنی - اسفند ۸۴)

الف) Autoimune hepatitis　　ب) Hepatic vein thrombosis
ج) Primary biliary cirrhosis　　د) Primary sclerosing cholangitis

پاسخ: د

اختلالات گردش خون کبد

◘ انسداد ورید پورت و ترومبوز: علل خارج کبدی انسداد ورید پورت عبارتند از: ۱- عفونت پریتونئال (مانند دیورتیکولیت حاد یا آپاندیسیت همراه با Pylephlebit)، ۲- پانکراتیتی که سبب ترومبوز ورید طحال با گسترش به سمت ورید پورت می‌گردد، ۳- تهاجم عروقی سرطان اولیه یا ثانویهٔ کبد که تدریجاً ورودی پورت به کبد را مسدود نماید. گسترش کارسینوم هپاتوسلولر حتی می‌تواند ورید پورت اصلی را ببندد، ۴- ترومبوزهای بعد از جراحی قسمت‌های فوقانی شکم و ۵- سندرم بانتی که در آن ترومبوز تحت بالینی ورید پورت سبب ایجاد یک مجرای عروقی فیبروزه می‌شود که منجر به بزرگی طحال یا واریس‌های مری می‌گردد.

ترومبوز حاد در یک شاخهٔ ورید پورت سبب انفارکتوس ایسکمیک نمی‌شود ولی منجر به تشکیل یک منطقهٔ کاملاً مشخص با تغییر رنگ قرمز و آبی می‌گردد که انفارکت Zahn نام دارد. در این حالت نکروز ایجاد نمی‌شود و تنها آتروفی هپاتوسیت‌ها و احتقان شدید سینوزوئیدهای اتساع یافته دیده می‌شوند.

۱ - شایع‌ترین علت داخل کبدی انسداد جریان خون پورت، سیروز می‌باشد.

۲ - پلیوز کبدی (Hepatic peliosis) یک اختلال نادر است که در آن اتساع سینوزوییدهای کبدی به صورت اولیه ایجاد می‌گردد.

۳ - پلیوز کبدی بیشتر با استروئیدهای آنابولیک و ندرتاً OCP و دانازول در ارتباط می‌باشد.

۴ - با آن که حتی در پلیوز پیشرفته معمولاً علایم بالینی وجود ندارد، امکان خونریزی داخل شکمی بالقوه کشنده یا نارسایی کبدی وجود دارد.

مثال: چنانچه در یکی از شاخه‌های ورید پورت به صورت حاد ترومبوز ایجاد شود چه نمایی در ریزبینی بافت کبد قابل مشاهده است؟

(پرانترنی - مرداد ۸۸)

الف) نکروز ایسکمیک هپاتوسیت‌های اطراف فضاهای پورت

ب) نکروز هموراژیک مرکز لبولی با انتشار به فضاهای پورت

ج) آتروفی هپاتوسیت‌های اطراف فضاهای پورت و احتقان سینوزوئیدی

د) به دلیل باز شدن کلاترال‌های وریدی نمای میکروسکوپی طبیعی می‌ماند.

پاسخ: ج

◘ سندرم بودکیاری (ترومبوز ورید کبدی): این حالت با هپاتومگالی، افزایش وزن، آسیت و درد شکمی مشخص شده و اکثراً همراه با پلی‌سیتمی ورا، حاملگی، وضعیت بعد از زایمان، OCP، هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH) و سرطان‌های داخل شکمی (به خصوص کارسینوم هپاتوسلولر) دیده می‌شود.

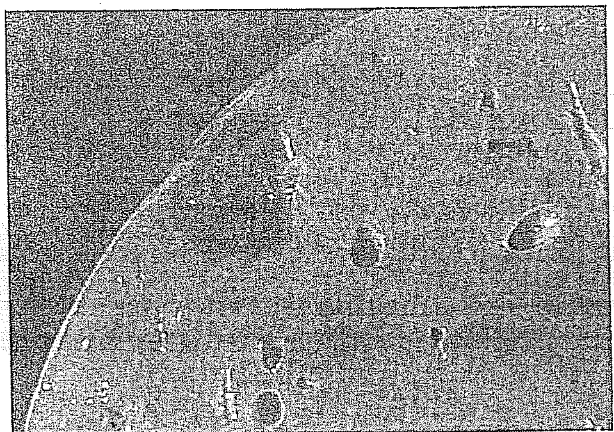
نکته: از نظر مورفولوژیک با ایجاد ترومبوز در وریدهای اصلی کبد و ورید اجوف تحتانی، کبد متورم به رنگ قرمز مایل به بنفش و یک کپسول متراکم مشخص می‌شود.

◘ سندرم انسداد سینوزوییدی: این بیماری که در گذشته بیماری انسدادی وریدی نامیده می‌شد به علت آسیب توکسیک آندوتلیوم سینوزوییدی رخ می‌دهد به این ترتیب که پوسته‌ریزی سلول‌های آسیب دیده با ایجاد آمبولی، جریان خون را مسدود می‌نماید.

نکته: امروزه این سندرم بیشتر در ۳۰-۲۰ روز اول پس از پیوند مغز استخوان روی می‌دهد و علت آن احتمالاً آسیب سینوزوییدها توسط داروهایی چون سیکلوفسفاماید و رادیاسیون کل بدن می‌باشد. بروز آن در دریافت کنندگان پیوند آلوژن، ۲۰٪ است.

تومورها و ندول‌های کبد

شایع‌ترین نئوپلاسم‌های کبدی، کارسینوم‌های متاستاتیک کولون، ریه و پستان می‌باشند.



شکل ۱۰-۷. همانژیوم کبد

ندول‌های هپاتوسلولر

◘ هیپرپلازی ندولر کانونی: به صورت ضایعه موضعی اتفاقی با حدود مشخص و کپسول نامعلوم می‌باشد که از ندول‌های هپاتوسیتی هیپرپلاستیک با یک اسکار فیبروی مرکزی تشکیل شده است. هیپرپلازی ندولر کانونی، یک نئوپلاسم نیست بلکه رژنراسیون ندولر می‌باشد.

نکته: این ضایعه که بیشتر در زنان سنین باروری دیده می‌شود، خطر بدخیمی ندارد و در ۲۰٪ موارد همزمان با همانژیوم‌های کاورنوی کبدی رخ می‌دهد.

◘ ندول‌های ماکرورژنراتیو: در کبدهای سیروتیک به وجود آمده و آتیپی در آن دیده نمی‌شود. این ندول‌ها حاوی بیش از یک مسیر پورت بوده و شبکهٔ رتیکولین سالم دارند و پیش ساز بدخیمی به نظر نمی‌رسند.

◘ ندول‌های دیس‌پلاستیک: با قطر بیش از 1mm در کبدهای سیروتیک دیده می‌شوند و هپاتوسیت‌ها در آنها شدیداً تکثیر یافته و دارای ویژگی‌های آتیپی همچون تجمع زیاد و پلئومورفیسم هستند.

نکته: ضایعات دیس‌پلاستیک درجه بالا، پیش‌ساز سرطان‌های هپاتوسلولر در نظر گرفته شده و اغلب مونوکلونال و حاوی خطاهای کروموزومی مشابه سرطان‌های کبد هستند.

◘ تومورهای خوش‌خیم کبدی: همانژیوم‌های کاورنو شایع‌ترین تومورهای خوش‌خیم کبد می‌باشند که به صورت ندول‌های نرم قرمز - آبی با قطر کمتر از ۲ سانتی‌متر دیده می‌شوند و اغلب مستقیماً زیر کپسول کبد قرارگرفته‌اند. اهمیت بالینی این ضایعات در آن است که باید از تومورهای متاستاتیک افتراق داده شوند (شکل ۱۰-۷).

◘ آدنوم سلول کبد: این نئوپلاسم خوش‌خیم معمولاً در زنان جوان مصرف کنندهٔ OCP مشاهده می‌گردد و با قطع آن پسرفت می‌کند. این تومورها ندول‌هایی رنگ‌پریده، زرد خرمایی و کاملاً مشخص هستند که اکثراً در زیر کپسول کبدی ایجاد می‌شوند، قطر آنها ممکن است به ۳۰ سانتی‌متر هم برسد.

نکته: از نظر هیستولوژیک، آدنوم سلول کبدی از صفحات و طناب‌های سلولی مشابه هپاتوسیت‌های طبیعی تشکیل شده‌اند، فضاهای پورت در آنها وجود نداشته ولی شریان‌ها و وریدهای مشخصی در جسم تومور پراکنده هستند.

نکته: آدنوم‌های زیرکپسولی در زمان حاملگی تمایل به پارگی و ایجاد خونریزی داخل شکمی خطرناک دارند.

نکته: هرچند آدنوم‌ها پیش ساز کارسینوم هپاتوسلولر نیستند، آدنوم‌های دارای موتاسیون β-Catenin خطر پیشرفت به سمت سرطان دارند.

◘ کارسینوم‌های هپاتوسلولر (HCC): HCC (که اشتباهاً هپاتوم نامیده می‌شود) در بیش از ۸۵٪ موارد در کشورهای با شیوع بالای عفونت مزمن HBV رخ

می‌دهد و بیشترین بروز آن در این مناطق در سنین ۴۰-۲۰ سالگی است. در نیمی از موارد HCC در غیاب سیروز رخ می‌دهد و در مردان شایع‌تر است.

● **پاتوژنز**: سه عامل اتیولوژیک اصلی عبارتند از: **۱- عفونت با HBV یا HCV، ۲- الکلیسم مزمن و ۳- مواجهه با آفلاتوکسین**. سایر عوامل عبارتند از: **هموکروماتوز و تیروزینمی**. محتمل‌ترین بیماریی که می‌تواند به کارسینوم هپاتوسلولر تبدیل شود، **تیروزینمی ارثی** می‌باشد که خود یک بیماری بسیار نادر است.

۱- **پیدایش سیروز** یک عامل مهم (ولی نه الزامی) برای ایجاد HCC می‌باشد. کارسینوژنز در حضور **آسیب سلولی و پرولیفراسیون** (مثلاً در هپاتیت ویروسی مزمن) به شدت افزایش می‌یابد.

۲- به نظر می‌رسد تومورها هم از هپاتوسیت‌های بالغ و هم سلول‌های پیش ساز (به نام سلول‌های بیضی یا داکتولی) منشأ می‌گیرند.

۳- **واسکولاریزاسیون ندول** در تصویربرداری تقریباً همیشه به نفع بدخیمی است.

۴- یکی از ویژگی‌های مشترک HCCها وجود اختلالات کروموزومی ساختمانی و اختلالات تعدادی است.

۵- عدم تنظیم تکثیر هپاتوسیت‌ها به علل زیر رخ می‌دهد: **جهش یا بیان بیش از حد ژن‌های سلولی خاص (مانند β-Catenin)، جهش یا از بین رفتن هتروزیگوسیته ژن‌های سرکوبگر تومور (مانند P53)، تغییرات متیلاسیون و بیان مداوم فاکتورهای رشد.**

۶- HBV و HCV برخلاف HBV-X، **حاوی انکوژن نیستند** و احتمالاً تومورزایی آن‌ها به علت **مرگ مداوم سلولی، التهاب مزمن و رژنراسیون** می‌باشد.

● **مورفولوژی**: HCC به ۳ شکل مشاهده می‌شود: ۱- تومور بزرگ تک کانونی، ۲- بدخیمی چند کانونی و ۳- انفیلتراسیون منتشر. **تمایل شدید برای تهاجم به مجاری عروقی** از ویژگی‌های HCC می‌باشد که حتی می‌تواند به ورید پورت یا ورید اجوف تحتانی امتداد یافته و به نیمه راست قلب برسد.

۱- از نظر هیستولوژیک HCC از ضایعات به خوبی تمایز یافته تا ضایعات با تمایز اندک متغیر است. در تومورهایی که تمایز بهتری دارند ممکن است **گلبول‌های صفرا در داخل سلول‌ها و در بین آنها دیده شوند. انکلوزیون‌های اسیدوفیل مشابه اجسام مالوری ممکن است وجود داشته باشند.** HCCها دارای **استرومای اندکی هستند که سبب قوام نرم آنها می‌شود.**

۲- در ضایعاتی که از لحاظ هیستولوژیک به خوبی تمایز یافته‌اند، هپاتوسیت‌ها مجدداً در طناب‌ها یا آشیانه‌های کوچک منظم قرار می‌گیرند ولی ضایعات با تمایز اندک اغلب از سلول‌های غول‌آسای آناپلاستیک چند هسته‌ای تشکیل شده‌اند.

۳- کارسینوم فیبرولاملار که در بزرگسالان جوان مذکر و مؤنث با شیوع مساوی رخ می‌دهد **ارتباطی با سیروز نداشته** و به صورت **توموری منفرد و سفت (Scirrhous) با نوارهای فیبرو (مشابه هیپرپلازی ندولر کانونی)** می‌باشد.

۴- از نظر هیستولوژیک، کارسینوم فیبرولاملار حاوی سلول‌های چند ضلعی به خوبی تمایز یافته در حال رشد در آشیانه‌ها یا طناب‌هایی است که با تیغه‌های موازی باندل‌های کلاژن متراکم از هم جدا گشته‌اند.

یادآوری یک نکته ۱۰۰٪ امتحانی: کارسینوم فیبرولاملار کبد با سیروز رابطه‌ای ندارد.

۵- افزایش سریع اندازهٔ کبد، تشدید ناگهانی آسیت یا ایجاد آسیت خونی، تب و درد از علایم مطرح کنندهٔ تومور کبدی می‌باشند.

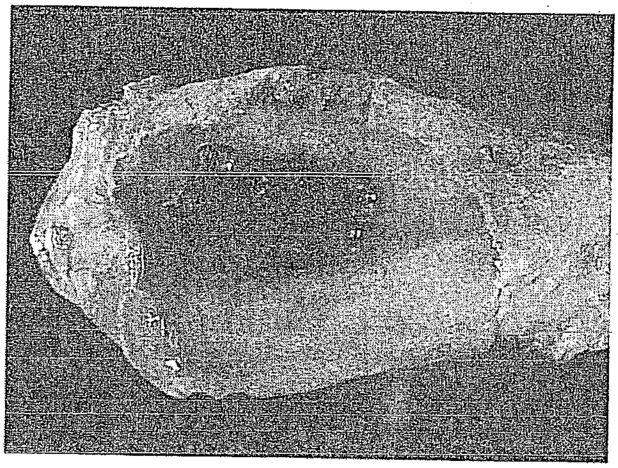
۶- در ۵۰٪ موارد سطح سرمی α - فیتوپروتئین افزایش یافته ولی اختصاصی نیست، ولی سطح بسیار بالای آن (بیش از ۱۰۰۰ng/ml) معمولاً فقط در HCC دیده می‌شود.

۷- پروگنوز HCC بد است ولی در افراد دارای یک تومور منفرد کمتر از 2cm با عملکرد خوب کبد، بسیار بهتر می‌باشد.

مثال: آقای ۲۵ ساله‌ای به علت درد شکمی ناحیه RUQ به پزشک مراجعه کرده است. در بررسی‌های رادیولوژیک یک توده کبدی ۷ سانتی‌متری قابل تشخیص است. بیمار تحت عمل جراحی قرار می‌گیرد و در بررسی پاتولوژیک توده خاکستری تا قهوه‌ای سفت با نمای میکروسکوپی سلول‌های چندوجهی به صورت طناب‌ها یا صفحات سلولی که به وسیله کلاژن ضخیم از هم جدا شده‌اند، قابل تشخیص است. این ضایعه به احتمال قوی عبارت است از: (دستیاری - اسفند ۸۴)

الف) کلانژیوکارسینوم
ب) کارسینوم فیبرولاملار
ج) هیپرپلازی ندولی
د) فیبروماتوز کبد

پاسخ: ب



شکل ۱۱-۷. سنگ صفراوی پیگمانته

اختلالات کیسهٔ صفرا

■ **کوله‌لیتیاز (سنگ‌های صفراوی): سنگ‌های صفراوی معمولاً** در بیش از ۸۰-۷۰٪ موارد **بدون علامت و خاموش هستند** و اکثر افراد مبتلا، دچار درد یا عوارض سنگ نمی‌گردند. سنگ‌های صفراوی دارای دو نوع اصلی هستند. ۸۰٪ از آنها **سنگ کلسترولی** و بقیهٔ آنها **سنگ‌های پیگمانی** می‌باشند. هنگامی که غلظت کلسترول در صفرا از ظرفیت انحلال آن بالاتر رود و به حالت فوق اشباع برسد، به صورت **بلورهای منوهیدرات کلسترول** تجمع می‌یابد. جهت تشکیل سنگ صفراوی باید ۴ رخداد زیر به طور همزمان وجود داشته باشند:

● **فوق اشباع شدن صفرا از کلسترول**
● **رسوب نمک‌های کلسیم و ساختن هسته‌های اولیه**
● **کاهش حرکت کیسهٔ صفرا (استاز)**
● **افزایش ترشح موکوس و به دام انداختن کریستال‌ها**

۸۰٪ بیماران ریسک فاکتوری به جز سن و جنس ندارند. به جز سن و جنس **فاکتورهایی مثل عوامل نژادی و جغرافیایی (در جوامع صنعتی شایع‌تر هستند)، عوامل محیطی (مثل OCP، چاقی، کاهش سریع وزن و مصرف داروهای هیپوکلسترولمیک مانند کلوفیبرات)، اختلالات اکتسابی (مانند حاملگی، کاهش سریع وزن و آسیب طناب نخاعی)** و عوامل ارثی در ایجاد سنگ‌های صفراوی مؤثرند.

نکته: وجود بیلی‌روبین غیر کونژوگه در درخت صفراوی **(مانند آنمی همولیتیک)**، سبب افزایش احتمال ایجاد سنگ پیگمانی می‌شود.

نکته: **سنگ‌های کلسترولی خالص زرد کم رنگ بوده و با افزایش کربنات کلسیم، فسفات و بیلی روبین تغییر رنگ زرد تیره تا سیاه ایجاد می‌گردد. این سنگ‌ها معمولاً متعدد هستند. اکثر سنگ‌های کلسترولی رادیولوسنت می‌باشند (شکل ۱۱-۷).**

سنگ‌های پیگمانی سیاه معمولاً در کیسهٔ صفرای استریل و سنگ‌های قهوه‌ای در مجاری داخل کبدی و خارج کبدی آلوده دیده می‌شوند. سنگ‌های قهوه‌ای اغلب منفرد و نرم هستند و به دلیل احتباس نمک‌های اسیدچرب قوامی گریسی و شبیه به صابون دارند.

نکته: ۷۵–۵۰٪ سنگ‌های سیاه رادیواپاک هستند و سنگ‌های قهوه‌ای که دارای صابون‌های کلسیمی می‌باشند به صورت رادیولوسنت ظاهر می‌گردند.

▫ کوله سیستیت حاد: کوله‌سیستیت حاد در اغلب موارد با **سنگ‌های کیسه صفرا** همراه می‌باشد. شایع‌ترین عارضهٔ سنگ‌های صفراوی و نیز شایع‌ترین علت کوله‌سیستکتومی اورژانس، **کوله سیستیت حاد همراه با سنگ** می‌باشد.

● مورفولوژی: در کوله‌سیستیت حاد، **کیسهٔ صفرا بزرگ، سفت و به رنگ قرمز روشن، بنفش، سبز یا سیاه** می‌باشد و پوشش سروزی آن اغلب شامل **لایه‌ای از فیبرین** و در موارد شدید، یک **لایهٔ اگزودایی چرکی** می‌باشد.

کیسه صفرا آکنده از **صفرای کدر تیره رنگ** می‌باشد. چنانچه اگزودای موجود، **چرک خالص** باشد، **آمپیم کیسه صفرا** نام می‌گیرد. در بیماری خفیف، جدارهٔ **کیسه صفرا ضخیم و محتقن و ادماتو** می‌باشد و در بیماری شدید، کیسه صفرا نکروز شده به رنگ سبز مایل به سیاه درمی‌آید که **کوله سیستیت گانگرنه** نامیده می‌شود.

▫ کوله‌سیستیت حاد بدون سنگ: بین ۵ تا ۱۲٪ از کیسه‌های صفرایی که به علت کوله‌سیستیت حاد برداشته می‌شود، حاوی سنگ نیستند. این اختلال معمولاً در **بیماران بسیار بدحال** دیده می‌شود که عبارتند از: **۱- بعد از جراحی‌های بزرگ** غیرصفراوی، **۲- ترومای شدید (مثلاً با موتور سیکلت)، ۳- سوختگی شدید، ۴- سپسیس**

نکته: کوله‌سیستیت حاد فاقد سنگ، **شایع‌ترین علت کوله‌سیستکتومی اورژانس** است.

▫ کوله سیستیت مزمن: این بیماری ممکن است عارضهٔ کوله‌سیستیت‌های حاد مکرر باشد اما در اغلب موارد بیمار، سابقه‌ای از کوله سیستیت حاد ندارد. همراهی **با سنگ‌های صفراوی** معمولاً وجود دارد. شایع‌ترین میکروارگانیسم‌های دخیل در التهاب، **Ecoli وانتروکوک‌ها** می‌باشند که تنها در $\frac{1}{3}$ بیماران می‌توان آنها را از صفرا کشت داد.

اختلالات مجاری صفراوی خارج کبدی

▫ کلدوکولیتیاز وکلانژیت صعودی: به وجود سنگ در داخل مجاری صفراوی، **کلدوکولیتیاز** گفته می‌شود که اکثراً از نوع **سنگ‌های پیگمانی** می‌باشند. التهاب حاد جدارهٔ مجاری صفراوی، **کلانژیت** نامیده می‌شود که در اغلب موارد ناشی **از عفونت باکتریایی مجرای استریل** می‌باشد. این اختلال متعاقب هر ضایعه انسداد دهنده‌ای از جمله کلدوکولیتیاز ایجاد می‌گردد.

نکته: شایع‌ترین ارگانیسم‌های مسبب کلانژیت صعودی، **باکتری‌های هوازی گرم منفی روده‌ای** مثل E.coli، کلبسیلا، کلستریدیوم، باکتروییدها یا انتروباکترها و استرپتوکوک‌های گروه D هستند.

▫ سیروز صفراوی ثانویه: انسداد طولانی مدت مجاری صفراوی خارج کبدی منجر به **آسیب شدید کبد** می‌شود و شایع‌ترین علت آن **کوله‌لیتیاز خارج کبدی** است. سایر علل عبارتند از: **آترزی صفراوی، بدخیمی‌های درخت صفراوی و سر پانکراس و تنگی‌های ناشی از جراحی قبلی**. ویژگی‌های مورفولوژیک اولیهٔ کلستاز با رفع انسداد، **کاملاً برگشت‌پذیرند** هرچند التهاب ثانویه منجر به آغاز **فیبروز پری‌پورتال** و نهایتاً **اسکار و تشکیل ندول و سیروز صفراوی ثانویه** می‌شود.

نکته: انسداد نزدیک به کامل می‌تواند سبب تحریک ایجاد **عفونت باکتریال ثانویه توسط ارگانیسم‌های روده‌ای** شود.

تومورها

▫ کارسینوم کیسهٔ صفرا: کارسینوم کیسهٔ صفرا از اپی‌تلیوم پوشانندهٔ آن به‌وجود آمده و **شایع‌ترین تومور بدخیم صفراوی** است. این کارسینوم **در زنان و در دههٔ هفتم زندگی** شایع‌تر می‌باشد. در ۹۰-۶۰٪ موارد **سنگ‌های کیسه صفرا** دیده می‌شوند. اکثر کارسینوم‌های کیسهٔ صفرا، **آدنوکارسینوم** هستند.

نکته: سرطان‌های کیسهٔ صفرا به صورت **انفیلتراتیو یا قارچی** رشد می‌کنند که نوع **انفیلتراتیو** شایع‌تر می‌باشد و معمولاً محدودهٔ مشخصی ندارد و به صورت یک ضخیم‌شدگی منتشر و سفت جدارهٔ کیسه صفرا مشخص می‌شود. این تومورها **زره مانند (Scirrhous)** و بسیار سفت هستند. نوع قارچی به شکل یک **تودهٔ گل کلمی نامنظم** به درون کیسهٔ صفرا رشد کرده و همزمان دیوارهٔ زیرین نیز مورد تهاجم قرارمی‌گیرد.

نکته: در زمان کشف، اغلب سرطان‌های کیسهٔ صفرا، **کبد را به صورت مستقیم** مورد تهاجم قرارمی‌دهند.

▫ کلانژیوکارسینوم‌ها: کلانژیوکارسینوم‌ها، آدنوکارسینوم‌هایی با تمایز صفراوی و با منشأ کلانژیوسیت‌های مجاری داخل و خارج کبدی هستند. کلانژیوکارسینوم‌های خارج کبدی، $\frac{2}{3}$ موارد را تشکیل می‌دهند و ممکن است در ناحیهٔ ناف **(تومورهای Klatskin)** و یا دورتر مثلاً در **بخش پانکراسی مجرای صفراوی مشترک** دیده شوند. کلانژیوکارسینوم‌ها بیشتر در افراد ۷۰-۵۰ ساله رخ داده و به علت بی‌علامتی، **پیش‌آگهی بدی** دارند. عوامل خطر آن عبارتند از: **کلانژیت اسکلروزان اولیه، بیماری‌های فیبروسیستیک مجاری صفراوی و تماس با توروتراست.**

کلانژیوکارسینوم به صورت آدنوکارسینوم تمایز یافته‌ای ظاهر می‌گردد که دارای **ساختار غددی و توبولی** است. پیگمان صفراوی و انکلوزیون‌های هیالن در داخل سلول‌ها یافت نمی‌شوند.

نکته: به علت ایجاد **سریع زودتر** توسط انسداد نسبی یا کامل مجاری صفراوی، تومورهای صفراوی خارج کبدی در زمان تشخیص معمولاً کوچک هستند.

اغلب این تومورها به صورت **ندول‌های خاکستری سفت**، برخی به شکل **ضایعات انفیلتراتیو منتشر** و سایر آنها، **پاپیلاری و پولیپویید** و ندرتاً دارای ظاهر **سنگفرشی** هستند. بیشتر آنها حاوی **استرومای فیبروی فراوان** می‌باشند.

نکته: تمایل کلانژیوکارسینوم‌ها به **انتشار** بیش از کارسینوم‌های هپاتوسلولر می‌باشد.

● پاتوژنز و علایم بالینی: ویژگی مشترک عوامل خطر کلانژیوکارسینوم‌ها عبارتست از: **کلستاز مزمن و التهاب**. مطالعات اخیر چندین تغییر به شرح زیر را نشان داده‌اند:

۱ - **بروز بیش از حد گیرنده‌های تیروزین کیناز Erb-2 و C-met**

۲ - **افزایش فعالیت سیکلواکسیژناز ۲ (Cox-2)**

۳ - **افزایش شیوع اختلالات ژن سرکوبگر تومور P16**

یادداشت

۸

پانکراس

آنالیز آماری سؤالات فصل ۸

- درصد سؤالات فصل ۸ در ۱۵ سال اخیر: ۰/۸٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):
۱ـ کارسینوم پانکراس، ۲ـ پانکراتیت حاد و مزمن.

آنومالی‌های مادرزادی

آژنزی پانکراس: در موارد **بسیار نادر**، ممکن است پانکراس به طور کلی وجود نداشته باشد. این حالت در اغلب موارد همراه با مالفورماسیون‌های شدید دیگری دیده می‌شود که در مجموع با حیات مغایرت دارند. **IPF1 یک فاکتور نسخه‌برداری homedomain** است که جهت تکامل نرمال پانکراس ضرورت دارد و **موتاسیون‌های ژن IPF1 بر روی کروموزوم 13q12.7** با آژنزی پانکراس همراه است.

پانکراس دوتایی (Divisium): **شایع‌ترین** آنومالی مادرزادی پانکراس است که از نظر بالینی اهمیت دارد. میزان بروز آن ۱۰-۳٪ است. در اثر عدم اتصال سیستم داکتال پانکراس اولیه در دوران جنینی به وقوع می‌پیوندد. در این اختلال **مجرای اصلی پانکراس (ویرسونگ)**[1] **بسیار کوتاه** است و تنها درناژ قسمت کوچکی از سر غده را انجام می‌دهد و قسمت اعظم تنه پانکراس توسط **اسفنکتر مینور**، درناژ می‌گردد.

نکته: **تنگی نسبی** اسفنکتر مینور ناشی از عبور ترشحات در این افراد، می‌تواند آنها را مستعد ابتلا به **پانکراتیت مزمن** نماید.

پانکراس حلقوی (Annular): یک واریان نسبتاً نادر از اتصال پانکراس می‌باشد و منجر به ایجاد یک حلقه از بافت پانکراسی می‌شود که به طور کامل **دئودنوم** را فرا گرفته است. این اختلال می‌تواند موجب بروز **علایم و نشانه‌های انسداد دئودنوم مانند اتساع شکم و تهوع** شود.

پانکراس اکتوپیک: این حالت در ۲٪ افراد رخ می‌دهد. بیشترین مناطقی که ممکن است بافت پانکراس در آنجا دیده شود شامل **معده و دئودنوم** و پس از آنها **ژوژنوم، دیورتیکول مکل و ایلئوم** می‌باشند. بافت اکتوپیک پانکراس در واقع **بقایای جنینی** بافت پانکراس است که به **مقدار اندک** (چند میلی‌متر تا چند سانتی‌متر) **در زیر مخاط** مناطق ذکر شده یافت می‌گردد. این مناطق دارای آسینی‌ها و جزایر پانکراسی نرمال می‌باشند. بیماران مبتلا اغلب **بدون علامت** بوده و به طور **اتفاقی** کشف می‌شوند؛ گاهی نیز ممکن است **درد ناشی از التهاب موضعی یا به ندرت خونریزی** مخاطی ایجاد شود.

نکته: حدوداً **۲٪ از تومورهای سلول جزیره‌ای (Islet cell)** از بافت اکتوپیک پانکراس، منشأ می‌گیرند.

کیست‌های مادرزادی: این کیست‌ها احتمالاً در اثر **آنومالی‌های تکاملی مجاری پانکراس** ایجاد می‌شوند. در **بیماری‌های پلی‌کیستیک**، کلیه، کبد و پانکراس ممکن است حاوی کیست‌های متعددی باشند. اندازهٔ کیست‌های پانکراس، از حالت **میکروسکوپی تا کیست‌های به قطر ۵ سانتی‌متر**، متغیر است. این کیست‌ها با **اپیتلیوم مکعبی داکتال** پوشیده شده‌اند. گاهی نیز ممکن است فاقد پوشش سلولی بوده و با یک **کپسول نازک فیبرو** احاطه شوند.

نکته: به طور کلی **کیست‌های تک حفره‌ای (Unilocular)**، اغلب **خوش‌خیم** هستند در حالی که **کیست‌های چند حفره‌ای (Multilocular)** غالباً **نئوپلاستیک و گاهی بدخیم** هستند.

پانکراتیت

در **پانکراتیت حاد**، در صورت برطرف شدن علت زمینه‌ای التهاب، بافت می‌تواند به حالت اولیه خود باز گردد در حالی که **پانکراتیت مزمن** به معنای تخریب برگشت‌ناپذیر پارانشیم اگزوکرین پانکراس می‌باشد.

پانکراتیت حاد: پانکراتیت حاد شامل گروهی از ضایعات برگشت‌پذیر پانکراس است که با **التهاب** مشخص می‌شوند. شدت این اختلال، از **ادم موضعی و نکروز چربی تا نکروز وسیع پارانشیمی همراه با خونریزی شدید**، متغیر است. این بیماری نسبتاً **شایع** است.

اتیولوژی: تقریباً ۸۰٪ موارد بیماری ناشی از **اختلالات مجاری صفراوی یا الکلیسم** می‌باشند. در ۶۰-۳۵٪ موارد **سنگ‌های صفراوی** یافت می‌شوند. دیگر علل ایجاد پانکراتیت حاد عبارتند از:

۱ـ **انسداد مجاری صفراوی به علتی غیر از سنگ** (مانند تومورهای اطراف آمپولی، پانکراس دوتایی، لجن صفراوی [Sludge] و انگل‌هایی نظیر آسکاریس لومبریکوئیدس).

۲ـ **داروها** (شامل دیورتیک‌های تیازیدی، آزاتیوپرین، استروژن‌ها، سولفونامیدها، فورسماید، متیل‌دوپا، پنتامیدین و پروکائین آمید).

۳ـ **عفونت‌ها** (مانند اوریون، ویروس کوکساکی یا مایکوپلاسما پنومونیه)

۴ـ اختلالات متابولیک (شامل هیپرتری‌گلیسریدمی، هیپرپاراتیروئیدی و سایر حالات هیپرکلسمیک).

۵ـ **ایسکمی** ناشی از ترومبوز عروقی، آمبولی، واسکولیت یا شوک.

۶ـ **تروما** شامل تروماهای بلانت و یا تروماهای ایاتروژنیک ناشی از جراحی یا آندوسکوپی.

۷ـ **موتاسیون‌های ارثی در ژن‌های کدکننده آنزیم‌های پانکراسی یا مهارکننده‌های آنها** از جمله SPINK1. به عنوان مثال **پانکراتیت ارثی** در اثر **موتاسیون ژن PRSJ1** ایجاد می‌گردد.

نکته: در ۲۰-۱۰٪ مبتلایان به پانکراتیت حاد، هیچ علتی برای بیماری یافت نمی‌شود **(پانکراتیت ایدیوپاتیک)** که احتمالاً دخالت **عوامل ژنتیکی** را مطرح می‌نماید.

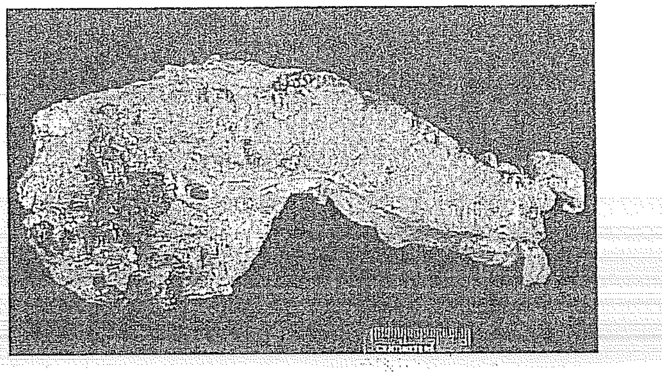
مورفولوژی: مورفولوژی پانکراتیت حاد از **التهاب و ادم اندک تا نکروز و خونریزی وسیع**، متغیر است. تغییرات اصلی عبارتند از (شکل ۱-۸):

۱ـ **نشت میکروواسکولر و در نتیجه ایجاد ادم**
۲ـ **نکروز چربی توسط لیپاز**
۳ـ **یک واکنش التهابی حاد**
۴ـ **تخریب پروتئولیتیک پارانشیم پانکراس**
۵ـ **تخریب عروق خونی و خونریزی**

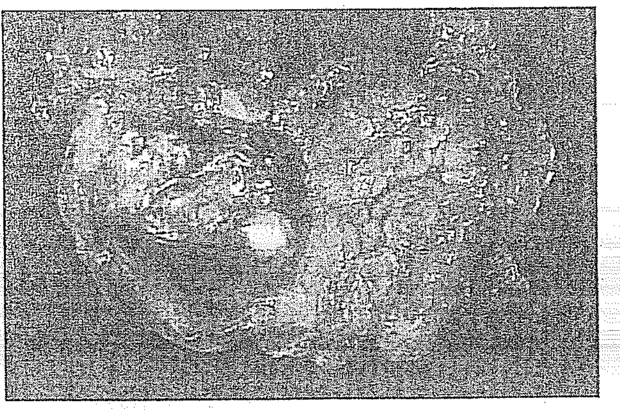
در **اشکال خفیف‌تر** بیماری، تغییرات هیستولوژیک شامل **ادم بینابینی و نکروز موضعی چربی** در بافت پانکراس و چربی اطراف آن می‌باشند. **نکروز چربی** در اثر تخریب آنزیمی سلول‌های چربی صورت می‌گیرد. اسیدهای چرب آزاد شده در ترکیب با کلسیم، **نمک‌های نامحلولی** ایجاد می‌کنند که در همان منطقه **رسوب** می‌نمایند.

در **اشکال شدیدتر** بیماری، مانند **پانکراتیت حاد نکروزان**، نکروز بافت پانکراس **در آسینی‌ها و مجاری و همچنین در جزایر لانگرهانس** رخ می‌دهد. از نظر ماکروسکوپی در پانکراس **مناطقی از خونریزی به رنگ قرمز تا سیاه** دیده می‌شود که در فواصل بین آنها **کانون‌های نکروز چربی به رنگ زرد تا سفید گچی** وجود دارند. نکروز چربی می‌تواند در چربی خارج پانکراس نیز رخ دهد.

1- Wirsung



شکل ۱-۸. پانکراتیت حاد در نمای Gross. به مناطقی که دچار خونریزی شده‌اند توجه کنید. همچنین در قسمت فوقانی و چپ نکروز چربی رخ داده است.



شکل ۲-۸. کیست کاذب پانکراس (Pancreatic Pseudocyst)

نکته : در اغلب بیماران پریتوئن حاوی مایع سروزی کدر به رنگ قهوه‌ای است که درون آن گلبول‌های چربی دیده می‌شود.

نکته : در شدیدترین شکل بیماری، پانکراتیت هموراژیک نکروز وسیع پارانشیمی همراه با خونریزی منتشر دیده می‌شود.

● **پاتوژنز:** در پانکراتیت حاد، **هضم پانکراس**[1] توسط آنزیم‌های پانکراسی صورت می‌گیرد که به شکل نامتناسبی فعال شده‌اند. **فعال شدن تریپسین**، اصلی‌ترین واقعهٔ آغازکننده این پروسه می‌باشد. تریپسین به شکل نامتناسبی از پروآنزیم **تریپسینوژن** ساخته می‌شود و سایر پروآنزیم‌ها را نیز فعال می‌کند. در نهایت **سیستم کینین** فعال می‌شود و در اثر **فعال شدن فاکتور XII (فاکتور هاگمن)**، سیستم انعقادی و کمپلمان نیز فعال می‌شوند. سه مسیر احتمالی که سبب فعال شدن اولیه آنزیم‌ها و ایجاد پانکراتیت حاد می‌گردند، عبارتند از:

۱ ـ **انسداد مجرای پانکراتیک:** به هر علتی که رخ دهد منجر به افزایش فشار داخل مجرا و تجمع مایع بینابینی مملو از آنزیم می‌شود و به دنبال آن لیپاز به صورت فعال ترشح می‌گردد و آسیب بافتی ایجاد می‌کند.

۲ ـ **آسیب اولیه سلول آسینی: ایسکمی، ویروس‌ها (اوریون)، داروها و تروما** می‌توانند منجر به به آسیب سلول آسینی شوند.

۳ ـ **نقص در انتقال داخل سلولی پروآنزیم‌ها در سلول‌های آسینی:** این مکانیسم در ایجاد پانکراتیت حاد به دنبال الکلیسم، مؤثر شناخته شده است.

● **تظاهرات بالینی:** علامت اصلی بیماری، درد شکمی می‌باشد که می‌تواند از درد با شدت خفیف تا دردی بسیار شدید متغیر باشد. موارد مشکوک بیماری را می‌توان با توجه به **سطوح افزایش یافته آمیلاز و لیپاز پلاسما** و رد سایر علل درد شکمی، تشخیص داد.

پانکراتیت حاد تمام‌عیار[2]، یک اورژانس پزشکی است. بیماران مبتلا با **علایم ناگهانی شکم حاد** مراجعه می‌کنند. شکم آنها **دردناک و سفت** بوده و **صداهای روده‌ای سمع نمی‌شوند**. این درد غالباً پایدار و شدید است و **به نواحی فوقانی پشت انتشار دارد**. تظاهرات پانکراتیت حاد شدید غالباً مربوط به آزاد شدن سیستمیک آنزیم‌های هضم‌کننده می‌باشند و شامل **افزایش نفوذپذیری عروقی، لکوسیتوز، DIC[3]، ARDS[4] و نکروز منتشر چربی** می‌باشند. **کلاپس عروق محیطی (شوک)** ممکن است در اثر اختلالات الکترولیتی و خونریزی و همچنین وجود اندوتوکسمی و آزاد شدن سیتوکین‌ها و مواد وازواکتیو رخ دهد.

۱ ـ یافته‌های آزمایشگاهی عبارتند از: **افزایش مشخص آمیلاز سرم در طی ۲۴ ساعت اول و به دنبال آن افزایش سطح لیپاز در عرض ۹۶-۷۲ ساعت.**

۲ ـ هیپوکلسمی ممکن است در اثر رسوب کلسیم در مناطق نکروز چربی ایجاد شود که اگر پایدار باشد نشان‌دهندهٔ پروگنوز بد است.

۳ ـ پانکراس بزرگ و ملتهب را می‌توان توسط CT-Scan یا MRI مشاهده نمود.

۴ ـ درمان اصلی پانکراتیت حاد، درمان حمایتی شامل **حفظ فشارخون و رفع درد** است. همچنین باید **با محدودیت کامل دریافت غذا و مایعات خوراکی به پانکراس استراحت داد.**

۵ ـ در ۶۰-۴۰٪ مبتلایان به پانکراتیت حاد نکروزان، **دبری‌های نکروتیک با ارگانیسم‌های گرم منفی گوارشی عفونی** شده و بیماری را عارضه‌دار می‌کنند.

۶ ـ اغلب بیماران بهبود می‌یابند ولی ۵٪ آنها به علت شوک در طی هفته اول بیماری **فوت می‌نمایند.**

۷ ـ **ARF (نارسایی حاد کلیه) و ARDS**، عوارض بسیار شومی هستند.

۸ ـ در بیماران زنده مانده ممکن است **آبسه‌های استریل پانکراسی یا سودوکیست پانکراس (کیست کاذب پانکراس)**، ایجاد شوند.

▫ **سودوکیست‌های پانکراس:** یک عارضه شایع ناشی از پانکراتیت حاد می‌باشند. **مناطق مایع شده (Liquefied) بافت نکروتیک پانکراس، توسط بافت فیبرو** احاطه شده و یک فضای کیستیک **بدون اپیتلیوم پوششی** (به همین علت به آنها **کیست کاذب** می‌گویند) را ایجاد می‌نمایند. **درناژ ترشحات پانکراس** به داخل این فضا در عرض ماهها تا سال‌ها می‌توانند منجر به بزرگ شدن این کیست‌ها شود. در حدود ۷۵٪ از بیماران، همین ترشحات موجب ایجاد کیست‌ها می‌شوند.

نکته : سودوکیست‌های پانکراس در اغلب مواقع **خودبخود بهبود می‌یابند** ولی برخی از آنها نیز ممکن است عفونی شوند و **کیست‌های بزرگتر نیز می‌توانند منجر به اعمال فشار یا حتی پاره شدن به ساختمان‌های اطراف گردند.**

● **مورفولوژی:** سودوکیست‌ها غالباً منفرد هستند و به طور شایع به سطح غده می‌چسبند و بافت‌های اطراف پانکراس مانند ساک امنتال کوچک[5] یا رتروپریتوئن بین معده و کولون عرضی یا کبد را گرفتار می‌نمایند. اندازهٔ کیست‌ها از **۳ تا ۳۰ سانتی‌متر** متغیر است (شکل ۲-۸).

نکته : سودوکیست‌ها حاوی **دبری‌های نکروتیک** می‌باشند که توسط یک **دیوارهٔ فیبرو از بافت گرانولاسیون که فاقد پوشش اپی‌تلیالی است** احاطه شده است.

مثال: **کدام عبارت زیر در مورد کیست کاذب پانکراس صحیح است؟**
(پرانترنی ـ شهریور ۹۰)

الف) پوشش داخلی آن از نوع اپلی‌تلیوم استوانه‌ای است.
ب) معمولاً متعدد است.
ج) با پانکراتیت حاد بی‌ارتباط است.

1- Autodigestion
2- Full-blow
3- Disseminated intravascular coagulation
4- Acute respiratory distress syndrome
5- Lesser omental sac

د) در داخل آن دبریس‌های نکروتیک دیده می‌شود

پاسخ: د

▫ **پانکراتیت مزمن:** پانکراتیت مزمن با **التهاب طولانی‌مدت و فیبروز پانکراس** همراه با **تخریب بخش اگزوکرین پانکراس**، مشخص می‌شود. در مراحل انتهایی بیماری، پارانشیم اندوکرین نیز درگیر می‌شود. تفاوت اصلی بین پانکراتیت حاد و مزمن، **تخریب غیرقابل برگشت پانکراس**، در پانکراتیت مزمن می‌باشد. این بیماری در ۵-۰/۰۴٪ افراد جامعه دیده می‌شود و مهمترین علت آن، **سوءمصرف طولانی‌مدت الکل**، می‌باشد. بیشترین بیماران **مردان میانسال** می‌باشند. علل کمتر شایع پانکراتیت مزمن عبارتند از:

۱ ـ **انسداد طولانی‌مدت مجرای پانکراتیت** (مثلاً توسط سودوکیست‌ها، سنگ، نئوپلاسم‌ها یا پانکراس دوتایی).

۲ ـ **پانکراتیت گرمسیری (Tropical)** که ضایعه‌ای نامشخص است و احتمالاً با سوءتغذیه در ارتباط می‌باشد.

۳ ـ **پانکراتیت ارثی در اثر موتاسیون‌های PRSS1 یا موتاسیون در ژن SPINK1** که کدکنندهٔ مهارکنندهٔ تریپسین می‌باشد.

۴ـ **پانکراتیت مزمن در اثر موتاسیون‌های CFTR (بیماری فیبروز کیستیک).**

نکته : تقریباً ۴۰٪ بیماران هیچ علامت مشخصی برای بیماری ندارند.

● **مورفولوژی:** پانکراتیت مزمن با **فیبروز پارانشیمال، کاهش تعداد و اندازهٔ آسینی‌ها و دیلاتاسیون متغیر مجاری پانکراسی** مشخص می‌شود. **جزایر لانگرهانس به طور نسبی سالم می‌مانند. از دست رفتن آسینی‌ها** یک یافته ثابت است و در اغلب موارد با **انفیلتراسیون التهابی مزمن در اطراف لبول‌ها و مجاری باقی‌مانده** همراه است. ممکن است اپیتلیوم مجاری دچار **آتروفی، هیپرپلازی یا متاپلازی سنگفرشی** شوند. جزایر لانگرهانس باقیمانده به داخل بافت اسکلروتیک فرو رفته و ناپدید می‌شوند.

نکته : غده در ظاهر **سفت** و گاهی دارای **مجاری دیلاته و رسوبات کلسیفیه** قابل مشاهده می‌باشد.

● **پاتوژنز:** فرضیه‌های زیر در مورد پاتوژنز پانکراتیت مزمن مطرح شده‌اند:

۱ ـ **انسداد مجاری به وسیله رسوبات:** مثلاً الکل، غلظت پروتئین در ترشحات یا پانکراس را افزایش داده و منجر به انسداد مجرا می‌گردد.

۲ ـ **عوامل توکسیک و متابولیک:** توکسین‌هایی مانند الکل و متابولیت‌های آن می‌توانند آثار سمی مستقیم بر روی سلول‌های آسینی داشته باشند و موجب **فیبروز پارانشیم** گردند.

۳ ـ **استرس اکسیداتیو:** الکل با ایجاد **رادیکال‌های آزاد** در سلول‌های آسینی موجب اکسیداسیون لیپید غشایی و تولید کموکین می‌گردد و در نهایت نکروز سلول‌های آسینی، التهاب و فیبروز ایجاد می‌شود.

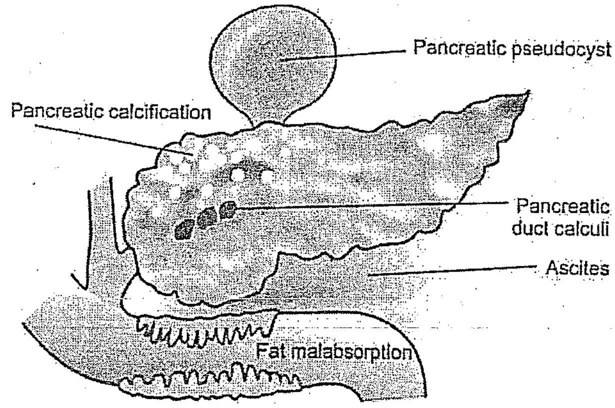
۴ ـ **نکروز و فیبروز:** پانکراتیت حاد می‌تواند منجر به فیبروز اطراف لوبولی موضعی، بهم خوردگی مجاری و تغییر در ترشحات پانکراسی شود. به مرور زمان و همچنین با **تکرار دفعات پانکراتیت حاد** ممکن است پارانشیم پانکراس از بین رفته و **فیبروز** ایجاد شود.

● **تظاهرات بالینی:** پانکراتیت مزمن به اشکال مختلف تظاهر می‌کند. ممکن است با **دوره‌های تکرار شونده زردی، سوءهاضمه و یا درد شکمی یا درد پشت پایدار یا راجعه** همراه باشد و یا ممکن است تا زمانی که **دیابت شیرین** در اثر تخریب جزایر به وقوع می‌پیوندد، کاملاً بدون علامت باشد. **سوءمصرف الکل، پرخوری و مصرف اوپیات‌ها یا سایر داروهای افزایش‌دهندهٔ تون اسفنکتر ادی**[1]، می‌توانند موجب تسریع بیماری گردند **(شکل ۳-۸)**.

● **تشخیص:** تشخیص بیماری نیازمند شک بالینی قوی است. در طی یک حمله درد شکمی، ممکن است **تب خفیف و افزایش مختصری در سطح آمیلاز سرم** به وجود آید ولی در مراحل انتهایی به علت تخریب آسینی‌ها این اتفاق نمی‌افتد. اگر انسداد ناشی از **سنگ‌های صفراوی** باشد، **زردی یا افزایش آلکالن فسفاتاز** ایجاد می‌شود.

۱ ـ مشاهده **کلسیفیکاسیون پانکراس** در CT-Scan یا سونوگرافی، بسیار کمک‌کننده است.

۲ ـ **کاهش وزن و ادم ناشی از هیپوآلبومینمی**، در اثر سوءجذب به علت نارسایی بخش اگزوکرین پانکراس، به وجود می‌آیند و می‌توانند ما را به تشخیص برسانند.



شکل ۳-۸. عوارض پانکراتیت مزمن

۳ ـ پروگنوز بیماری به طور کلی بد است و در نهایت ممکن است **سوءجذب مزمن و دیابت شیرین** ایجاد گردد.

۴ ـ در ۱۰٪ از بیماران سودوکیست پانکراس به وجود می‌آید.

۵ ـ خطر بروز **کانسر پانکراس** در مبتلایان به **پانکراتیت ارثی** در تمام مدت طول عمر، ۴۰٪ می‌باشد.

نئوپلاسم‌های پانکراس

حدوداً ۱۵-۵٪ از کیست‌های پانکراس، نئوپلاستیک هستند که به آنها **نئوپلاسم‌های کیستیک پانکراس** گفته می‌شود و مجموعاً **کمتر از ۵٪** از نئوپلاسم‌های پانکراس را تشکیل می‌دهند. برخی از آنها **کاملاً خوش‌خیم** هستند **(سیست آدنوم سروز)** و برخی دیگر با وجود خوش‌خیم بودن، ممکن است در نهایت بدخیم شوند **(نئوپلاسم‌های کیستیک موسینی)**.

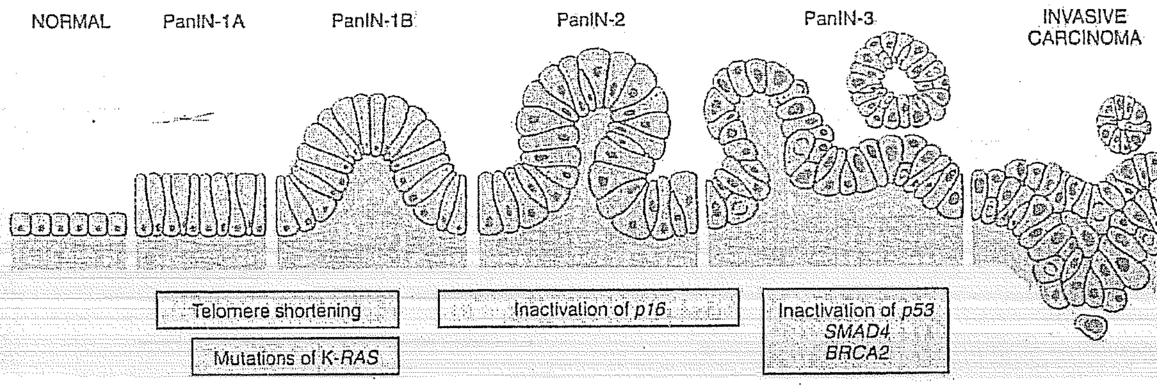
▫ **سیست آدنوم سروز (Serous cystadenomas):** $\frac{1}{4}$ از کل نئوپلاسم‌های کیستیک پانکراس را شامل می‌شوند. این تومورها از **سلول‌های مکعبی مملو از گلیکوژن** که توسط **کیست‌های کوچک حاوی مایع شفاف کاهی رنگ** احاطه شده‌اند، تشکیل می‌شوند. این تومورها به طور تیپیک در دهه هفتم زندگی دیده شده و دارای علایم غیراختصاصی مانند **درد شکمی** می‌باشند. **زنان دو برابر مردان** مبتلا می‌گردند.

نکته : این تومورها همواره **خوش‌خیم** بوده و با **رزکسیون جراحی** در اغلب بیماران معالجه می‌شوند.

▫ **نئوپلاسم‌های کیستیک موسینی (Mucinous cystic neoplasms):** تقریباً همیشه در **زنان** و در اغلب موارد در **تنه یا دم پانکراس** دیده می‌شوند. به صورت **توده‌هایی بدون درد و با رشد آهسته** تظاهر می‌کنند. فضاهای کیستیک، **با مایعی موسینی چسبناک و غلیظ** پر شده و کیست‌ها **با اپیتلیوم استوانه‌ای موسینی همراه با استرومای سلولی متراکم**، پوشیده شده‌اند. این تومورها می‌توانند خوش‌خیم، **بدخیم یا حد واسط (Borderline malignant)** باشند. در سیستادنوم‌های موسینی خوش‌خیم، آتیپی واضح سیتولوژیک یا ساختمانی وجود ندارد در حالی که در نئوپلاسم‌های کیستیک موسینی حد واسط، **آتیپی واضح سیتولوژیک و ساختمانی وجود دارد ولی تهاجم بافتی دیده نمی‌شود. در سیستادنوکارسینوم‌های موسینی بدخیم، تهاجم دیده می‌شود.**

▫ **نئوپلاسم‌های پاپیلری موسینی داخل مجرایی (Intraductal papillary mucinous neoplsms) (IPMNs):** این نئوپلاسم‌ها نیز **کیست‌های حاوی موسین** ایجاد می‌کنند و می‌توانند **خوش‌خیم، حد واسط یا بدخیم** باشند. این تومورها در مقایسه با نئوپلاسم‌های کیستیک

1- Oddi



شکل ۴-۸. مدل ایجاد سرطان پانکراس. اولین اتفاق موتاسیون در ژن K-RAS است. در مرحله Intermediate ژن سرکوبگر تومور p16 مهار می‌شود. در مرحله آخر ژن‌های سرکوبگر تومور p53، SMAD4 و BRCA2 مهار می‌شود.

موسینی، بیشتر در مردان دیده می‌شوند و غالباً سر پانکراس را درگیر می‌کنند.

نکته : IPMNs از مجاری اصلی پانکراس منشأ گرفته و فاقد استرومای سلولی موجود در نئوپلاسم‌های کیستیک موسینی هستند.

▣ **کارسینوم پانکراس**: کارسینوم پانکراس، چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان در آمریکاست. مرگ‌ومیر ناشی از آن بسیار بالاست و تقریباً تمام بیماران فوت می‌کنند.

◉ **پاتوژنز**: مانند بقیه سرطان‌ها این بیماری نیز پایهٔ ژنتیکی دارد و در اثر موتاسیون‌های ارثی و اکتسابی در ژن‌های مرتبط با کانسر، رخ می‌دهد. ضایعات اولیه، **نئوپلازی داخل اپیتلیالی پانکراس (PanINs)** نامیده می‌شوند. شواهدی که نشان‌دهندهٔ پیشرفت این ضایعات به طرف بدخیمی آشکار هستند، عبارتند از: **وجود این ضایعات در نزدیکی کارسینوم انفیلتراتیو و وجود تعدادی از موتاسیون‌های ژنتیکی مشترک**. شایع‌ترین تغییرات مولکولی در ایجاد کارسینوم پانکراس، دارای آثاری بر روی SMAD4, P16, K-RAS و P53 می‌باشند.

۱ ـ ژن K-RAS انکوژنی است که بیشترین تغییرات را در ایجاد کانسر پانکراس متحمل می‌شود. این ژن توسط موتاسیون‌های نقطه‌ای (Point) در ۹۰-۸۰٪ موارد فعال می‌گردد (شکل ۴-۸).

۲ ـ ژن P16 (CDKN2A) که یک ژن سرکوبگر تومور است، بیشتر از بقیه ژن‌ها در (۹۵٪ موارد) در جریان کانسر پانکراس غیرفعال می‌گردد.

۳ ـ ژن سرکوبگر تومور SMAD4 در ۵۵٪ موارد کانسر پانکراس غیرفعال می‌شود.

۴ ـ غیرفعال شدن ژن سرکوبگر تومور P53، در ۷۰-۵۰٪ موارد کانسر پانکراس، رخ می‌دهد.

کانسر پانکراس اغلب در **سالمندان** و در ۸۰٪ موارد در سنین ۸۰-۶۰ سال دیده می‌شود. در **سیاهپوستان** شایع‌تر است و مهمترین عامل محیطی مرتبط با آن، **سیگار کشیدن** (ریسک ۲ برابر) می‌باشد. **پانکراتیت مزمن و دیابت شیرین** نیز با افزایش خطر کانسر پانکراس همراهند.

نکته : امروزه بسیاری از موارد کانسر پانکراس فامیلیال در همراهی با سندرم‌های ارثی شناسایی شده‌اند.

نکته : **پانکراتیت‌های فامیلیال مرتبط با موتاسیون‌های PRSS1 ژن ترپیسینوژن، ۸۰-۵۰٪ برابر خطر ایجاد بدخیمی پانکراس را افزایش می‌دهند.**

◉ **مورفولوژی**: تقریباً ۶۰٪ از کانسرهای پانکراس از سر غده، ۱۵٪ از تنه و ۵٪ از دم آن منشأ می‌گیرند. در ۲۰٪ موارد نئوپلاسم به طور منتشر کل پانکراس را درگیر می‌کند. کارسینوم پانکراس غالباً **سفت، ستاره‌ای (Stellate) به رنگ سفید ـ خاکستری و با حدود نامشخص** است. اکثریت کارسینوم‌ها را **آدنوکارسینوم‌های مجرای (داکتال)** تشکیل می‌دهند که تا حدودی مشابه اپیتلیوم نرمال مجرا بوده و منجر به ایجاد غدد و ترشح موسین می‌شوند.

۱ ـ دو ویژگی کاراکتریستیک کانسر پانکراس عبارتند از:

الف) بسیار تهاجمی هستند (حتی در مراحل زودرس به بافت اطراف پانکراس تهاجم می‌کنند).

ب) موجب **یک واکنش گسترده غیرنئوپلاستیک در میزبان** می‌شوند که شامل فیبروبلاست‌ها، لنفوسیت‌ها و ماتریکس خارج سلولی است (پاسخ دسموپلاستیک[1]).

۲ ـ **اغلب کارسینوم‌های سر پانکراس قسمت دیستال مجرای صفراوی** مشترک را مسدود می‌کنند و در ۵۰٪ این موارد، **اتساع مجاری صفراوی و زردی،** رخ می‌دهد.

۳ ـ در مقابل **کارسینوم‌های تنه و دم پانکراس** موجب فشار بر روی مجاری صفراوی نشده و به همین دلیل تا مدتها **بدون علامت** باقی می‌مانند. این تومورها در موقع کشف، ممکن است بسیار بزرگ و گسترده باشند.

۴ ـ کانسرهای پانکراس غالباً به **فضای رتروپریتونئال** گسترش می‌یابند، اعصاب مجاور را به دام می‌اندازند و گاهی اوقات به طحال، آدرنال، ستون فقرات، کولون عرضی و معده تهاجم می‌کنند.

۵ ـ **غدد لنفاوی** اطراف پانکراس، معده، مزانتریک، امنتوم و پورتوهپاتیک غالباً درگیر می‌شوند و کبد در اغلب موارد به علت وجود **متاستاز**، بزرگ می‌شوند.

۶ ـ متاستازهای دوردست به **ریه و استخوان‌ها** روی می‌دهند.

۷ ـ **تمای میکروسکوپی** کارسینوم پانکراس غالباً **یک آدنوکارسینوم با تمایز متوسط تا ضعیف است که ساختمانهای توبولار ناقص یا تجمعات** سلولی ایجاد کرده و **دارای یک الگوی رشد انفیلتراتیو عمقی و تهاجمی** می‌باشد.

۸ ـ **کارسینوم سلول آسینی و کارسینوم آدنواسکواموس،** انواع دیگری از کارسینوم‌های پانکراس با شیوع کمتر می‌باشند. **کارسینوم تمایزنیافته،** همراه با سلول‌های غول‌آسای شبیه به استئوکلاست می‌باشد.

◉ **تظاهرات بالینی**: این کارسینوم به طور تیپیک تا زمان گسترش به ساختمان‌های اطراف، **خاموش و بی‌علامت** است. **درد** غالباً اولین علامت است ولی در صورت بروز آن، معمولاً کانسرها قابل علاج نمی‌باشند.

۱ ـ **زردی انسدادی،** در همراهی با کارسینوم‌های سر پانکراس دیده می‌شود ولی ندرتاً موجب تشخیص بیماری می‌گردد.

۲ ـ **کاهش وزن، بی‌اشتهایی و ضعف و خستگی عمومی،** نشانه‌های بیماری پیشرفته هستند.

۳ ـ ترومبوفلبیت مهاجر (Migratory thrombophlebitis) یا سندرم تروسو (Trousseau syndrome)، در حدوداً ۱۰٪ بیماران رخ می‌دهد و به دلیل آزاد شدن فاکتورهای تجمع پلاکتی و مواد پیش انعقادی از تومور یا فرآورده‌های نکروز تومور می‌باشد.

۴ ـ دوره علامتدار کارسینوم پانکراس، کوتاه و پیشرونده است.

1- Desmoplastic response

۵ ـ کمتر از ۲۰٪ از موارد کانسر پانکراس در موقع تشخیص، قابل رزکسیون هستند.

۶ ـ با وجود افزایش سطح آنتی‌ژن کارسینوآمبریونیک و CA19-9 بیماران، این تست‌ها ویژگی و حساسیت کافی جهت کاربرد به عنوان تست غربالگری را ندارند.

۷ ـ جهت تشخیص می‌توان از سونوگرافی آندوسکوپیک و CT-Scan، استفاده نمود.

مثال: در مورد کارسینوم پانکراس کدام جمله صحیح است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۲)

الف) همراه با ترومبوز خودبخود وریدی است.
ب) بیشتر در دم پانکراس بروز می‌کند.
ج) از سلول‌های آسینار پانکراس منشأ می‌گیرد.
د) سیر بالینی آرامی دارد و پسرفت خودبخودی گاه دیده می‌شود.

پاسخ: الف

مثال: با پیدا شدن علایم Trousseau syndrome (ترومبوفلبیت مهاجر) در بیمار به کدام بیماری هدایت می‌شوید؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۸)

الف) Disseminated Cancer
ب) هایپوکلسمی
ج) عوارض حاصل از مصرف BCP
د) بیماز شغلی

پاسخ: الف

یادداشت

۹

دستگاه تناسلی مردان

آنالیز آماری سؤالات فصل ۹

- درصد سؤالات فصل ۹ در ۱۵ سال اخیر: ۳/۸٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱ـ تومورهای بیضه (مشخصات پاتولوژیک انواع تومورهای بیضه)،
۲ـ کانسر پروستات

مالفورماسیون‌ها

هیپوسپادیاس و اپیسپادیاس: **هیپوسپادیاس** شایع‌تر بوده و به قرارگرفتن مجرای خروجی اورترا در قسمت قدامی پنیس گفته می‌شود که ممکن است با سایر ناهنجاری‌های تناسلی مثل **فتق‌های اینگوینال و کریپتورکیدیسم** همراهی داشته باشد. **اپیسپادیاس** به قرارگرفتن مجرای خروجی اورترا در سطح خلفی پنیس گفته می‌شود که ممکن است مانند هیپوسپادیاس سبب **انسداد دستگاه ادراری تحتانی و بی‌اختیاری ادرار** شود. اپیسپادیازیس به طور شایع با **اکستروفی مثانه** همراه است.

ضایعات التهابی

ضایعات التهابی پنیس: بالانیت یا بالانوپوستیت به التهاب موضعی **گلنس پنیس و پره‌پوس** گفته می‌شود. اغلب این ضایعات به دنبال **عدم رعایت بهداشت در مردان ختنه نشده** ایجاد می‌شوند. در این حالت **قسمت دیستال پنیس قرمز، متورم و تندر** بوده و دارای **ترشح چرکی** می‌باشد. در **فیموزیس** پرپوس به آسانی بر روی گلنس پنیس به عقب کشیده نمی‌شود و اغلب به صورت اکتسابی و به دنبال بالانوپوستیت مکرر ایجاد می‌شود. **پارافیموزیس** به تنگی مجرا، درد، تورم و احتباس ادراری به علت کشیدگی شدید **پره‌پوس تنگ** اطلاق می‌گردد.

نئوپلاسم‌های پنیس

اغلب این نئوپلاسم‌ها از **اپیتلیوم سنگفرشی** منشأ می‌یابند و شایع نمی‌باشند ولی در کشورهای در حال توسعه بیشتر دیده می‌شوند. معمولاً در بیماران **ختنه نشدهٔ بالاتر از ۴۰ سال** ایجاد می‌شوند. عوامل مؤثر در پاتوژنز کانسر پنیس عبارتند از: **عدم رعایت بهداشت و تماس با کارسینوژن‌های موجود در اسمگما** (مجموعه‌ای از سلول‌های اپیتلیومی ریزش یافته، عرق و اجزای حاصل از تخریب سلول‌ها) و **عفونت با HPV به خصوص انواع ۱۶ و ۱۸**.

بیماری بوون: از شایع‌ترین انواع کارسینوم **In situ** در پنیس است که به شکل **ضایعات منفرد پلاک مانند بر روی تنه پنیس** ایجاد می‌گردد. از نظر هیستولوژیک **سلول‌های بدخیم در داخل اپیدرم** قرار دارند و به استرومای

زیرین تهاجم نیافته‌اند (غشاء پایه دست‌نخورده است). در ۳۳٪ موارد این ضایعه می‌تواند به SCC مهاجم تبدیل شود.

▫ اریتروپلازی کویرت (Queyrat): که به شکل یک لکه اریتماتو (قرمز) بر روی گلنس ظاهر می‌شود.

▫ پاپولوز بوونویید: پاپولوز بوونویید (Bowenoid Papulosis) در مردان جوان فعال از لحاظ جنسی رخ می‌دهد و هیستولوژی آن مشابه بیماری بوون است. این ضایعه از نظر بالینی به صورت پاپول‌های گذرا و متعدد قهوه‌ای - قرمز بر روی گلنس ظاهر می‌شود و تنها در موارد نادر در بیماران دچار سرکوب ایمنی به سمت کارسینوم پیشرفت می‌کند.

▫ کارسینوم سلول سنگفرشی: SCC آلت تناسلی به صورت یک ضایعه پاپولی، خوشه‌ای و خاکستری‌رنگ تظاهر می‌یابد؛ که به طور عمده بر روی گلنس یا پره‌پوس ایجاد می‌شود. در بسیاری از موارد، کارسینوم به بافت همبندی زیرین گسترش پیدا می‌کند تا یک ضایعه زخمی و سفت با حاشیه نامنظم به وجود می‌آید.

اسکروتوم، بیضه و اپیدیدیم

شایع‌ترین نئوپلاسم ساک اسکروتوم، کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) می‌باشد. **هیدروسل شایع‌ترین علت بزرگی اسکروتوم است که با تجمع مایع سروزی داخل تونیکا واژینالیس تظاهر می‌کند.** به تجمع خون یا لنف داخل تونیکا واژینالیس، به ترتیب هماتوسل و شیلوسل، گفته می‌شود. انسداد مجاری لنفاوی مثلاً توسط فیلاریازیس، منجر به بزرگی شدید اسکروتوم و پاها می‌شود، که الفانتیازیس نام دارد.

▫ کریپتورکیدیسم و آتروفی بیضه‌ای: کریپتورکیدیسم عبارت است از عدم نزول بیضه به داخل اسکروتوم. در بیضه سمت راست تا حدی شایع‌تر از بیضهٔ چپ رخ می‌دهد، در ۱۰٪ موارد دوطرفه است.

● مورفولوژی: شواهد میکروسکوپی آتروفی توبولی در سن ۵ تا ۶ سالگی وجود داشته و هیالینیزاسیون در موقع بلوغ ایجاد می‌شود. از دست رفتن توبول‌ها معمولاً با هیپرپلازی سلول‌های بینابینی (لیدیگ) همراه است.

نکته: کریپتورکیدیسم دوطرفه سبب عقیمی می‌شود؛ کریپتورکیدیسم یکطرفه ممکن است با آتروفی بیضه نزول کرده سمت مقابل همراه باشد و موجب عقیمی شود.

علاوه بر عقیمی، کریپتورکیدیسم سبب افزایش خطر بدخیمی بیضه‌ای (۵-۳ برابر بیشتر) نیز می‌شود. قراردادن بیضه در داخل اسکروتوم به کمک جراحی قبل از بلوغ ممکن است موجب کاهش آتروفی شود ولی ممکن است عقیمی را اصلاح نکند. بعد از انجام ارکیوپکسی هنوز مقداری افزایش خطر وقوع کانسر وجود دارد.

مثال: آتروفی بیضه به همراه نئوپلاسم داخل توبولی سلول زاینده (Intratubular Germ Cell neoplasia) بیشتر از تظاهرات کدامیک از وضعیت‌های زیر می‌باشد؟ (پرانترنی - شهریور ۸۶)

الف) سیروز به همراه افزایش مزمن استروژن
ب) پرتودرمانی
ج) کریپتورکیدیسم
د) شیمی‌درمانی علیه سرطان‌ها

پاسخ: ج

▫ ضایعات التهابی: ضایعات التهابی اپیدیدیم شایع‌تر از بیضه می‌باشند. در این ضایعات بیضه متورم و تندر است و یک انفیلتراسیون التهابی نوتروفیلی در آن دیده می‌شود. ارکیت می‌تواند به صورت عارضهٔ اوریون در ۲۰٪ از بالغین مذکر رخ دهد. در این حالت بیضه ادماتو و محتقن است و یک انفیلتراسیون التهابی لنفوسیتی - پلاسماسیتی در آن دیده می‌شود. در بیماری شدید، اپیتلیوم سمی‌نیفری از بین رفته آتروفی توبولی، فیبروز و در نهایت عقیمی رخ می‌دهد.



شکل ۱-۹. سمینوم بیضه. توده‌ای با حدود مشخص، رنگ پریده، درخشان و هموژن

تومورهای بیضه

تومورهای بیضه مهمترین علل بزرگی بدون درد و سفت و سخت بیضه به شمار می‌آیند. بیشترین میزان بروز در سنین ۳۴-۲۰ سال می‌باشد. در حدود ۹۵٪ آنها از منشأ سلول زایا (Germ cells) می‌باشند و تمامی آنها در عمل بدخیم هستند. سرطانهای مشتق از سلول‌های سرتولی یا لیدیگ یا هر دو از تومورهای با منشأ سلول زایا خوش‌خیم‌تر بوده و شیوع کمتری دارند. تومورهای سلول‌های غیرزایا ممکن است با ناهنجاری‌های آندوکرین دراثر تولید و ترشح هورمون‌های استروئیدی تظاهر کنند.

نکته: سندرم‌هایی که با دیس‌ژنزی تستیکولار همراهند مثل Testicular feminization و سندرم کلاین فلتر سبب افزایش شیوع سرطان بیضه می‌شوند.

نکته: این تومورها در سفیدپوستان و در سنین ۲۰ تا ۳۴ سال شایع‌تر هستند.

نکته: کریپتورکیدیسم، ریسک ایجاد کانسر بیضه را در بیضه پایین نیامده ۵-۳ برابر بیشتر می‌کند.

▫ سمینوم: سمینوم که اغلب اوقات برای افتراق دادن آن از نوع کمتر شایع سمینوم اسپرماتوسیتی، به عنوان «سمینوم کلاسیک» نامیده می‌شود، ۵۰٪ نئوپلاسم‌های سلول زایا بیضه را تشکیل می‌دهد. از نظر هیستولوژیک معادل دیس‌ژرمینوم‌های تخمدانی می‌باشند. سمینوم‌ها تومورهای خاکستری مایل به سفیدرنگ یکنواخت با حدود واضح نرم و بزرگی هستند که در سطح برش بیضهٔ مبتلا، برجسته می‌گردند. نئوپلاسم‌ها اکثراً به بیضه محدود بوده که این مطلب از روی سالم ماندن تونیکا آلبوژینه مشخص می‌شود. معمولاً خونریزی وجود ندارد. از نظر میکروسکوپی، سمینوم‌ها حاوی سلول‌های بزرگ با حدود سلولی مشخص، سیتوپلاسم مملو از گلیکوژن و شفاف و هسته‌های گرد با هستک‌های آشکار هستند (شکل ۱-۹ و ۲-۹).

نکته: ۱۰٪ سمینوم‌ها hCG ترشح می‌کنند.

نکته: سلول‌های تومورال به صورت لبول‌هایی قرار می‌گیرند که با تیغه‌های فیبرو از هم جدا شده‌اند و معمولاً یک انفیلتراسیون لنفوسیتی مشاهده می‌گردد.

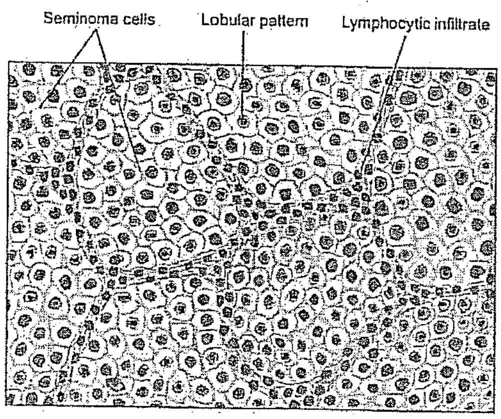
نکته: در برخی از مبتلایان به سمینوم خالص افزایش hCG سرمی مشاهده می‌شود که حاصل سلول‌های مشابه سن‌سیتوتروفوبلاست می‌باشد.

نکته: سمینوم‌ها اغلب برای مدت زمان طولانی به بیضه محدود می‌مانند و لذا ممکن است قبل از تشخیص به اندازه‌های بزرگی برسند.

نوع مورفولوژیک کمتر شایع دیگر سمینوم، سمینوم اسپرماتوسیتیک است. این تومورها، که تمایل به حضور در بیماران مسن‌تر نسبت به سمینوم کلاسیک دارند، حاوی مخلوطی از سلول‌ها با اندازهٔ متوسط، سلول‌های توموری تک‌هسته‌ای یا چند هسته‌ای و سلول‌های کوچک با هسته گرد می‌باشند، که یادآور اسپرماتوسیت‌های ثانویه هستند.

جدول ۱-۹. مشخصات تومورهای بیضه (۱۰۰٪ امتحانی)

تومور	سن پیک شیوع (برحسب سال)	مورفولوژی	مارکرهای تومور
سمینوم	۵۰-۴۰	صفحاتی از سلول‌های چندضلعی یکنواخت با سیتوپلاسم شفاف، لنفوسیت‌ها در استروما	۱۰٪ افزایش میزان hCG دارند
کارسینوم آمبریونال	۳۰-۲۰	سلول‌های با تمایز ضعیف و پلئومورف در طناب‌ها، صفحه‌ها یا تشکیلات پاپیلار، بیشتر آنها دارای برخی از سلول‌های کیسه زرده و کوریوکارسینوم هستند	۹۰٪ افزایش میزان hCG یا AFP یا هر دو دارند
تومور کیسهٔ زرده	۳	سلول‌های با تمایز ضعیف شبه آندوتلیومی، مکعبی، یا استوانه‌ای	۹۰٪ افزایش میزان AFP دارند
کوریوکارسینوم (خالص)	۳۰-۲۰	سیتوتروفوبلاست و سن‌سیتوتروفوبلاست بدون پرز	۱۰۰٪ افزایش میزان hCG دارند
تراتوم	در تمامی سنین	بافت‌هایی از هر سه لایهٔ زایا با درجات مختلفی از تمایز	۵۰٪ افزایش میزان hCG یا AFP یا هر دو دارند
تومور Mixed	۳۰-۱۵	متغیر، برپایهٔ ترکیب، نوع شایع ترکیب تراتوم و کارسینوم آمبریونال است	۹۰٪ افزایش میزان hCG و AFP دارند



شکل ۲-۹. سمینوم در نمای میکروسکوپیک

نکته: در سمینوم اسپرماتوسیتیک نسبت به سمینوم کلاسیک، متاستاز فوق‌العاده نادر است.

مثال: در بررسی میکروسکوپی تومور بیضه مرد ۴۸ ساله‌ای، سلول‌های توموران به صورت لبول‌های سلولی متشکل از سلول‌های بزرگ اندیفرانسیه با سیتوپلاسم روشن، با حدود مشخص با هسته گرد حاوی هستک‌های برجسته دیده می‌شود که تیغه‌های فیبروزه همراه با ارتشاح لنفوسیتی آنها را از هم جدا نموده‌اند. محتمل‌ترین تشخیص برای این تومور کدامیک از موارد زیر است؟
(پرانترنی ـ شهریور ۸۳)

الف) سمینوما
ب) آمبریونال کارسینوما
ج) آدنوکارسینوم متاستاتیک
د) کوریوکارسینوما

پاسخ: الف

مثال: در بررسی توده بدون درد بیضه آقای ۳۵ ساله‌ای ضایعه‌ای نئوپلاستیک متشکل از سلول‌هایی با حدود مشخص و سیتوپلاسم روشن با آرایش لوبولر حاوی ارتشاح سلول‌های لنفوسیتی دیده می‌شود، کدام یک از بیانات زیر در مورد این نئوپلاسم صحیح است؟
(پرانترنی ـ اسفند ۸۳)

الف) تومور سریعاً به تونیکا آلبوژینه تهاجم می‌یابد.
ب) در ۱۰٪ موارد افزایش β-HCG مشاهده می‌گردد.
ج) وجود نکروز و خونریزی در موارد خالص آن شایع است.
د) معمولاً سیتوپلاسم سلول‌های نئوپلاستیک حاوی چربی می‌باشند.

پاسخ: ب

مثال: در بررسی بافت‌شناسی تومور بیضه آقای ۱۸ ساله نئوپلاسمی متشکل از سلول‌های بزرگ با حدود واضح با سیتوپلاسم روشن و هسته‌های گرد و هستک‌های برجسته که به صورت صفحاتی توسط نوارهای بافت همبندی حاوی سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای از هم جدا شده‌اند، دیده می‌شود؛ تشخیص عبارت است از:
(دستیاری ـ اسفند ۸۴)

الف) کارسینوم آمبریونال
ب) تومور کیسه زرده
ج) کوریوکارسینوم
د) سمینوم کلاسیک

پاسخ: د

مثال: در بررسی ماکروسکوپی بیضه، بافت تومورال به صورت یکنواخت جایگزین بافت طبیعی شده است. در بررسی میکروسکوپی سلول‌های بزرگ با حدود واضح و سیتوپلاسم روشن با هسته بزرگ دارای هستک برجسته دیده می‌شود که به صورت صفحات سلولی قرار گرفته‌اند و لابه‌لای تیغه‌های جداکننده صفحات، لنفوسیت وجود دارد. کدام عبارت زیر در مورد این تومور صحیح است؟(دستیاری ـ اسفند ۸۵)

الف) از نظر میکروسکوپی شباهت به دیس‌ژرمینومای تخمدان دارد.
ب) سن معمول برای ایجاد این تومور حدود ۱۵-۵ سال است.
ج) منشأ این تومور سلول‌های Leydig بیضه می‌باشد.
د) یافته‌های میکروسکوپی مطابقت با کارسینوم امبریونال دارد.

پاسخ: الف

مثال: آقای ۳۰ ساله‌ای به علت بزرگی بدون درد بیضه چپ مراجعه کرده است. پس از جراحی، در بررسی میکروسکوپی توموری متشکل از سلول‌های یکنواخت بزرگ با سیتوپلاسم روشن تا گرانولر دیده می‌شود. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟
(پرانترنی ـ شهریور ۸۷)

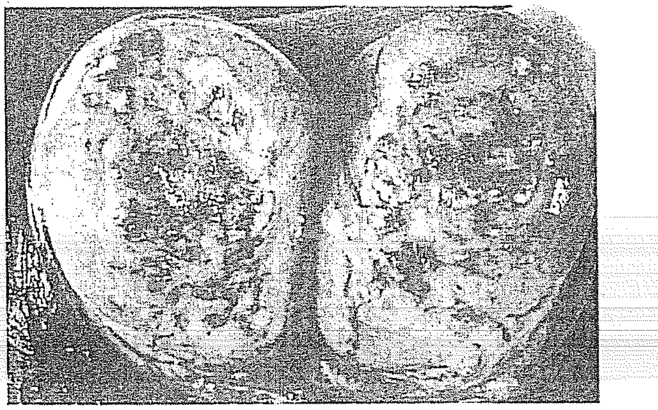
الف) Teratoma
ب) Seminoma
ج) Choriocarcinoma
د) Lymphoma

پاسخ: ب

مثال: آقایی ۳۰ ساله به علت بزرگ شدن بدون درد بیضه به پزشک مراجعه می‌کند. در سرم وی مقدار HCG بالاتر از حد طبیعی است. در بررسی پاتولوژیک ضایعه صفحات سلولهای بزرگ با سیتوپلاسم روشن به وسیله تیغه‌های بافت همبندی از هم جدا شده‌اند و تعدادی سلول چند هسته‌ای نیز دیده می‌شود. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟
(پرانترنی ـ اسفند ۸۷)

الف) Choriocarcinoma
ب) Seminoma
ج) Embryonal carcinoma
د) Teratoma

پاسخ: ب



شکل ۳-۹. کارسینوم آمبریونال بیضه. این کارسینوم یک توده حجیم و خونریزی‌دهنده است.

▫ **کارسینوم رویانی (آمبریونال):** توده‌هایی مهاجم با حدود نامشخص هستند که دارای مناطق خونریزی و نکروز می‌باشند. سلول‌های تشکیل‌دهنده تومور، بزرگ و به ظاهر ابتدایی بوده و دارای سیتوپلاسم بازوفیل، هسته‌های بزرگ و هستک‌های برجسته و حدود سلولی نامعلوم می‌باشند (شکل ۳-۹).

مثال: آقای ۲۵ ساله به علت بزرگ شدن بیضه به پزشک مراجعه می‌کند. در معاینه حالت تومورال دیده می‌شود. بعد از عمل جراحی، نئوپلاسمی متشکل از سلول‌های بزرگ با سیتوپلاسم بازوفیل و هسته‌های آناپلاستیک و پلئومرف با ساختمان‌های شبه غددی تشخیص داده می‌شود. این تومور به احتمال قوی عبارتست از: (پرانترنی - مرداد ۸۸)

الف) سمینوم کلاسیک　　ب) کوریوکارسینوم

ج) کارسینوم امبریونال　　د) تومور کیسه زرده

پاسخ: ج

▫ **تومور کیسه زرده یا تومور سینوس آندودرمی:** شایع‌ترین نئوپلاسم اولیه بیضه در کودکان کمتر از ۳ سال می‌باشد. در بزرگسالان، این تومورها اغلب همراه با کارسینوم رویانی دیده می‌شوند. این تومورها بزرگ هستند و دارای حاشیه‌ای مشخص می‌باشند. در هیستولوژی سلول‌های اپی‌تلیومی مکعبی کوتاه تا استوانه‌ای که صفحات، غدد، پاپیلاها و کیست‌های ریز همراه با گلبول‌های هیالن ائوزینوفیلی را تشکیل داده‌اند، مشاهده می‌شوند.

نکته: نمای کاراکتریستیک این تومور ساختمان‌هایی شبیه به گلومرول‌های ابتدایی به‌نام اجسام شیلر - دووال (Schiller-Duvall bodies) می‌باشد.

نکته: آلفا - فیتوپروتئین (α-FP) را می‌توان به کمک روش‌های ایمونوهیستوشیمیایی در داخل سیتوپلاسم سلول‌های نئوپلاسمی این تومور مشاهده نمود.

مثال: پسربچه ۲/۵ ساله‌ای دچار توده بیضه می‌باشد. در بیوپسی به عمل آمده از ضایعه، وجود آلفافیتوپروتئین در سیتوپلاسم سلول‌های تومورال به وسیله ایمونوهیستوشیمی مشاهده شد. کدام یک از تشخیص‌های زیر محتمل‌تر است؟ (پرانترنی - اسفند ۷۹)

الف) تومور سلول‌های لایدیگ　　ب) سمینوم

ج) تومور سینوس آندودرمی　　د) کوریوکارسینوم

پاسخ: ج

مثال: در سرم کودکی مبتلا به تومور بیضه مقدار آلفافیتوپروتئین (αFP) سرم افزایش قابل توجهی نشان می‌دهد وجود کدام یافته میکروسکوپی زیر در تومور وی بیشتر دیده می‌شود؟ (دستیاری - اردیبهشت ۸۴)

الف) بافت عصبی تمایزنیافته

ب) اجسام Schiller-Duval

ج) غضروف و استخوان

د) سن‌سی‌شیوتروفوبلاست (Syncytiotrophoblast)

پاسخ: ب

مثال: کدام یک در مرد تومورهای با منشأ سلول زایا (Germ-Cell) بیضه صحیح است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۴)

الف) تراتوم با ترانسفورماسیون بدخیمی را تراتوکارسینوم گویند.

ب) شایع‌ترین تومور بدخیم از این نوع در کودکان (زیر ۳ سال) از نوع تومور Yolk sac است.

ج) متاستاز خونی در سمینوم شایع‌تر از متاستاز لنفاوی است.

د) وجود hCG نشانه وجود جزء غیرسمینومی در این نئوپلاسم‌ها می‌باشد.

پاسخ: ب

مثال: در بررسی میکروسکوپی تومور بیضهٔ پسر ۲ ساله‌ای سلول‌های مکعبی تا استوانه‌ای تشکیل صفحات سلولی و پاپی‌های متعدد با نمای میکروکیستی داده‌اند. این تومور به احتمال قوی عبارت است از: (پرانترنی - اسفند ۸۶)

الف) کارسینوم امبریونال　　ب) تومور سینوس اندودرمال

ج) سمینوم اسپرماتوسیتیک　　د) کوریوکارسینوما

پاسخ: ب

مثال: یک تومور ۵ سانتی‌متری در بیضه پسری ۱۵ ساله دیده شده است. تست حاملگی و آلفافیتوپروتئین مثبت شده است. احتمال کدام یک از موارد زیر بیشتر است؟ (دستیاری - اسفند ۸۷)

الف) Seminoma　　ب) Leydig cell tumor

ج) Yolk sac tumor　　د) Rhabdomyosarcoma

پاسخ: ج

▫ **کوریوکارسینوم بیضه:** نوعی نئوپلاسم بسیار بدخیم بیضه است که از سیتوتروفوبلاست و سنسیشیوتروفوبلاست تشکیل گردیده است. از لحاظ هیستولوژیک کوریوکارسینوم بیضه از سلول‌های سیتوتروفوبلاستی چندوجهی که به شکل صفحات یا طناب‌هایی رشد می‌کنند و مخلوط با سلول‌های سنسیشیوتروفوبلاست چندهسته‌ای هستند، تشکیل یافته‌اند.

نکته: پرزهای (ویلوزیته‌های) جفتی خوب تکامل‌یافته مشاهده نمی‌گردند. hCG در سیتوپلاسم اجزای سنسیشیوتروفوبلاستی به سادگی قابل نشان دادن است.

نکته: در کوریوکارسینوما، hCG در ۱۰۰٪ موارد افزایش یافته است.

نکته: نئوپلاسم‌های غیرسمینومی سلول‌های زایا در اکثریت موارد سریعتر از ضایعات سمینومی متاستاز می‌دهند و حتی گاهاً در غیاب یک ضایعهٔ بیضه‌ای قابل لمس، می‌توانند در هنگام تشخیص متاستازهای وسیعی داشته باشند.

مثال: کدام یک از گزینه‌های زیر در مورد کوریوکارسینوم بیضهٔ صحیح است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۰)

الف) معمولاً منجر به ایجاد تودهٔ بزرگ با نواحی وسیع نکروز و بزرگی بیضه می‌شود.

ب) متاستاز خونی آن نادر و دیررس است.

ج) در بررسی ایمونوهیستوشیمی، معمولاً مارکر HCG مثبت می‌گردد.

د) در بررسی میکروسکوپی، اجزای جفتی بدخیم از جمله سلول‌های سیتو و سن‌سی‌سیو تروفوبلاست و ویلوزیته‌های جفتی دیده می‌شود.

پاسخ: ج

▫ **تراتوم‌ها:** این تومورها به شکل توده‌هایی سفت که در سطح برش، اغلب حاوی کیست‌ها و مناطق غضروفی هستند، مشاهده می‌شوند.

نکته‌ای بسیار مهم: تمام تراتوم‌های بیضه در بالغین باید به عنوان تومور بدخیم در نظر گرفته شوند.

▫ **تراتوم‌های مخلوط (Mixed) سلول زایا:** این تومورها ۴۰٪ موارد نئوپلاسم‌های سلول‌های زایای بیضه را شامل می‌شوند و شایع‌ترین آنها ترکیبی از تراتوم و تومورهای کیسه زرده و کارسینوم آمبریونال می‌باشد.

▫ **تظاهرات بالینی تومورهای بیضه:** از نظر بالینی نئوپلاسم‌های سلول زایای بیضه‌ای معمولاً به صورت بزرگی بدون درد بیضه تظاهر می‌یابند.

۱ـ سمینوم‌ها برای مدت زمان طولانی تنها به بیضه محدود می‌شوند و ممکن است در زمان تشخیص اندازهٔ بسیار بزرگی ایجاد نمایند ولی نئوپلاسم‌های غیرسمینومی سلول‌های زایا، اغلب سریعتر از سمینوم‌ها، متاستاز می‌دهند.

۲ ـ در نئوپلاسم‌های سمینومی شایع‌ترین محل متاستاز، غدد لنفاوی ایلیاک و پاراآئورتیک به خصوص در ناحیهٔ فوقانی کمر می‌باشد و متاستازهای هماتوژن نادر است.

۳ ـ نئوپلاسم‌های غیرسمینومی از هر دو راه لنفاتیک و هماتوژن متاستاز داده و متاستازهای هماتوژن اغلب در کبد و ریه‌ها مشاهده می‌گردند.

۴ ـ مرحله‌بندی (Staging) نئوپلاسم‌های سلول‌های زایای بیضه به این صورت می‌باشد: Stage I: تومور محدود به بیضه، Stage II: متاستازهای محدود به عقده‌های لنفاوی منطقه‌ای Stage III: متاستاز به عقده‌های لنفاوی غیرمنطقه‌ای و / یا ارگان‌های دوردست.

۵ ـ سمینوم‌ها نیز ممکن است دارای سلول‌های سن‌سیتوتروفوبلاستی بدون اجزای سیتوتروفوبلاستی باشند و در نتیجه hCG تولید نمایند.

۶ ـ حدوداً ۲۵-۱۰٪ از سمینوم‌ها، hCG تولید می‌کنند.

۷ ـ تومورهای غیرسمینومی ژرم سل که دارای اجزایی از کیسهٔ زرده می‌باشند، α-فیتوپروتئین تولید می‌کنند.

۸ ـ در اکثر تومورهای غیرسمینومی، hCG و AFP هر دو افزایش می‌یابند. وجود AFP بیانگر وجود یک جزء غیر سمینومی در نئوپلاسم سلول‌های زایا می‌باشد.

۹ ـ علاوه بر نقش hCG و AFP در تشخیص تومورهای بیضه، اندازه‌گیری سریال آنها جهت مانیتورینگ تومور پایدار یا عودکننده بعد از درمان، مفید می‌باشد.

نکته: سمینوم‌ها نسبت به رادیوتراپی کاملاً حساس بوده و به شیمی درمانی نیز جواب می‌دهند.

بیماری‌های پروستات

▫ پروستاتیت: پروستاتیت باکتریال حاد توسط همان میکروارگانیسم‌هایی که سبب عفونت حاد دستگاه ادراری می‌شوند ایجاد می‌گردد که مهمترین آنها E.coli و باسیل‌های گرم منفی می‌باشند. پروستاتیت مزمن ممکن است متعاقب دوره‌های پروستاتیت حاد و یا بدون هیچگونه سابقه‌ای از عفونت حاد، ایجاد شود. در برخی از بیماران باکتری‌های مشابه پروستاتیت حاد یافت می‌شوند. در پروستاتیت غیر باکتریایی مزمن یا Prostatodynia تعداد زیادی لکوسیت در ترشحات پروستات وجود دارد ولی باکتری دیده نمی‌شود. در این موارد ممکن است کلامیدیا یا تراکوماتیس یا اوروپلاسما اورولیتیکوم نقش داشته باشند.

◉ مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک پروستاتیت حاد با یک انفیلتراسیون نوتروفیلی حاد، احتقان و ادم استرومال مشخص می‌شود. در ضایعات پیشرفته، اپیتلیوم غددی از بین رفته و میکروآبسه ایجاد می‌گردد.

نکته: نمای هیستولوژیک پروستاتیت مزمن، غیر اختصاصی بوده و شامل مقادیر متغیری از انفیلتراسیون لنفوییدی، شواهدی از آسیب غده‌ای و معمولاً تغییرات التهابی حاد همزمان می‌باشد. نوع مورفولوژیک اختصاصی پروستاتیت مزمن، پروستاتیت گرانولوماتو است.

نکته: تظاهرات مورفولوژیک پروستاتیت گرانولومی شامل سلول‌های غول‌آسای چندهسته‌ای و هیستوسیت‌های کف‌آلود، گاه همراه با ائوزینوفیل‌ها می‌باشد.

نکته: نکروز پنیری ویژگی پروستاتیت سلی بوده و در سایر اشکال پروستاتیت گرانولومی دیده نمی‌شود.

◉ علایم بالینی: علایم پروستاتیت شامل سوزش و تکرار ادرار، درد قسمت تحتانی پشت و درد لگنی با لوکالیزاسیون نامشخص می‌باشد.

▫ هیپرپلازی ندولر پروستات: پروستات را می‌توان از نظر آناتومیک و بیولوژیک به چند منطقه تقسیم نمود: ۱ـ محیطی، ۲ـ مرکزی، ۳ـ ترانزیشنال، ۴ـ پری‌اورترال

ضایعات مختلف ممکن است در هر منطقه متفاوت باشند. مثلاً بیشتر ضایعات هیپرپلاستیک (هیپرپلازی ندولر پروستات) در مناطق ترانزیشنال و پری‌اورترال ایجاد می‌شوند، در صورتی‌که کارسینوم‌ها بیشتر در مناطق محیطی مشاهده می‌گردند.

◉ پاتوژنز: هیپرپلازی‌ندولر، که هیپرپلازی غده‌ای و استرومایی نیز نامیده می‌شود، یک بیماری بسیار شایع علت بیماری ناشناخته است ولی شواهدی مبنی بر نقش آندروژن‌ها و استروژن‌ها در ایجاد بیماری وجود دارند. به‌نظر می‌رسد که دی‌هیدروتستوسترون (DHT)، محرک اصلی برای تکثیر غدد و استروما باشد.

نکته: افزایش سطح استروژن که تدریجاً با بالا رفتن سن رخ می‌دهد، با افزایش گیرنده‌های DHT در پروستات و افزایش اثر DHT، به ایجاد هیپرپلازی کمک می‌کند.

◉ مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک در سطح برش، پروستات دارای ندول‌های تقریباً مدور و متعدد معمولاً در منطقه داخلی (ترانزیشنال و پری اورترال) می‌باشد که ممکن است توپر یا کیستیک باشند. از نظر میکروسکوپیک در ندول‌های هیپرپلاستیک نسبت‌های متغیری از تکثیر اجزاء غددی و استرومای فیبروماسکولر دیده می‌شود.

نکته: اغلب در مجاری غده‌ای، مواد ترشحی پروتئینی غلیظ به نام اجسام آمیلاسه (Corpora amylacea) مشاهده می‌شوند.

نکته: ویژگی هیپرپلازی ندولر پروستات، پرولیفراسیون خوش‌خیم استروما و عناصر غده‌ای است.

نکته: غدد با استرومای تکثیر شده احاطه می‌شوند و استروما در تمام موارد در بین غدد هیپرپلاستیک دیده می‌شود اگرچه ممکن است در برخی موارد سست باشد.

◉ علایم بالینی: شایع‌ترین تظاهر این بیماری مربوط به انسداد دستگاه ادراری تحتانی بوده و شامل Hesitancy و قطع شدن متناوب جریان ادرار می‌باشد. ممکن است احتباس ادراری نیز رخ دهد.

▫ کارسینوم پروستات: کارسینوم پروستات شایع‌ترین سرطان احشایی در آقایان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در مردان بالای ۵۰ سال می‌باشد. حداکثر میزان بروز آن بین ۷۵-۶۵ سالگی می‌باشد. سرطان‌های مخفی حتی از موارد آشکار از نظر بالینی شایع‌تر بوده و شیوع کلی آن در آقایان مسن‌تر از ۸۰ سال به بالای ۵۰٪ می‌رسد.

در کارسینوم پروستات عوامل هورمونی، ژنتیکی و محیطی نقش دارند. در بررسی موارد فامیلی، چندین لوکوس مستعدکننده روی کروموزوم یک شناسایی شده است. در موارد اسپورادیک، هیپرمتیلاسیون GSTP1 بر روی کروموزوم ۱۱ و کوتاه شدن تلومر، تغییرات ژنتیکی نسبتاً شایعی هستند. مطالعات اخیر بروز بیش از حد دو فاکتور نسخه‌برداری خانواده ETS را در پاتوژنز سرطان پروستات (همانند سارکوم Ewing) نشان داده‌اند. همچنین می‌توان به نقش احتمالی آندروژن‌ها در ایجاد این سرطان پی برد.

نکته: در بین عوامل زیست محیطی، رژیم حاوی چربی حیوانی زیاد، به عنوان یک ریسک فاکتور مطرح شده است.

◉ مورفولوژی: ۸۰-۷۰٪ از کارسینوم‌های پروستات در غدد محیطی (خارجی) بوجود می‌آیند و لذا در معاینه انگشتی رکتال می‌توانند قابل لمس باشند. چون سرطان‌ها در اطراف پروستات هستند لذا در مراحل ابتدایی بیماری امکان انسداد اورترا (پیشابراه) نسبت به هیپرپلازی ندولر پروستات کمتر می‌باشد. ضایعات اولیه به‌صورت توده‌هایی با حدود نامشخص در زیر کپسول پروستات قرار می‌گیرند.

۱ ـ در سطح برش، کانون‌های کارسینوم به شکل ضایعات سفت و به رنگ خاکستری مایل به سفید تا زرد با حدود نامشخص دیده می‌شوند.

۲ ـ سرطان‌های پیشرفته موضعی معمولاً به وزیکول سمینال و نواحی پیشابراهی پروستات و احتمالاً دیوارهٔ مثانه انتشار می‌یابند ولی انتشار به رکتوم به علت وجود فاسیای Denonvillier نادر می‌باشد.

۳ ـ بیشتر کارسینوم‌های پروستات آدنوکارسینوم هستند.

۴ ـ وجود متاستازهای استئوبلاستی در آقایان برای تشخیص کارسینوم پیشرفتهٔ پروستات کفایت می‌کند.

۵ ـ اندازه‌گیری سطح سرمی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) برای تشخیص زودرس کارسینوم بسیار اهمیت دارد. PSA هم توسط اپی‌تلیوم طبیعی و هم نئوپلاستیک تولید می‌گردد. میزان طبیعی PSA کمتر از 4ng/ml می‌باشد و سطح آن ممکن است در هیپرپلازی ندولر پروستات، پروستاتیت و کارسینوم‌ها بالا رود.

۶ ـ سطح PSA آزاد بیش از ۲۵٪، نشانگر خطر کم سرطان است در حالی که سطوح زیر ۱۰٪ نگران کننده هستند. این فاکتورها، احتمالاً زمانی بیشترین کاربرد را دارند که سطوح PSA بین ۱۰-۴ ng/ml «منطقه خاکستری Grey zone» باشند.

۷ ـ PSA به تنهایی به‌عنوان یک آزمون غربالگری از اهمیت کمی برخوردار است. وقتی این آزمون با معاینهٔ انگشتی رکتوم، سونوگرافی ترانس رکتال و بیوپسی سوزنی، همراه شود، ارزش تشخیصی آن بالا می‌رود.

مثال: احتمال بدخیمی در کدامیک از نواحی (Zone) پروستات، بیشتر از سایر مناطق است؟ (دستیاری اسفند ۸۴ و پرانترنی شهریور ۸۵)

الف) Peripheral ب) Central

ج) Transitional د) Periurethral

پاسخ: الف

بیماری‌های منتقل شونده از راه جنسی (STD)

▫ سیفیلیس: عامل این بیماری (سیفیلیس یا Lues) ترپونما پالیدوم می‌باشد. منبع عفونت معمولاً یک ضایعه جلدی یا مخاطی در بیماران مبتلا به مراحل اولیه یا ثانویه سیفیلیس است. بعد از ورود ارگانیسم به بدن و دورهٔ کمون ۹۰-۹ روزه (میانگین ۲۱ روز)، مراحل مختلف سیفیلیس شامل سیفیلیس اولیه، ثانویه و ثالثیه ظاهر می‌شوند. مشخصهٔ مرحلهٔ اول، شانکر سیفیلیسی می‌باشد.

نکته: شانکر سیفیلیسی اولیه، خود به خود و در طی ۶-۳ هفته بهبود پیدا می‌کند؛ در ۲۵٪ موارد درمان نشده، بیمار وارد مرحله سیفیلیس ثانویه می‌شود.

تظاهرات سیفیلیس ثانویه شامل لنفادنوپاتی ژنرالیزه و ضایعات جلدی ـ مخاطی مختلف هستند که بعد از محو شدن شانکر اولیه ظاهر می‌شوند. این ضایعات جلدی ـ مخاطی نیز بدون درمان از بین می‌روند.

نکته: ضایعات جلدی ـ مخاطی سیفیلیس اولیه و ثانویه پر از اسپیروکت و شدیداً آلوده کننده می‌باشند.

سیفیلیس ثالثیه ممکن است ۵ تا ۲۰ سال بعد با ضایعاتی در دستگاه قلبی ـ عروقی، CNS یا سایر اندام‌ها ظاهر شود. در این افراد تعداد اسپیروکت‌ها کم بوده و احتمال آلوده‌کنندگی این افراد کمتر می‌باشد. ضایعات سیفیلیس ثالثیه گوم نامیده می‌شوند.

نکته: سیفیلیس در بیماران آلوده به HIV شایع است؛ مشابه سایر بیماری‌های تناسلی زخم شونده، سیفیلیس انتقال HIV را تسریع می‌کند و HIV سبب پیشرفت سیفیلیس می‌شود.

▫ مورفولوژی: ضایعهٔ میکروسکوپی اصلی سیفیلیس، آندآرتریت پرولیفراتیو و انفیلتراسیون التهابی غنی از پلاسماسل می‌باشد.

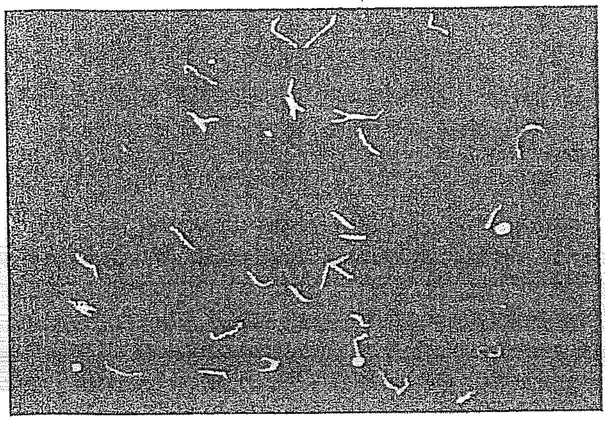
نکته: در برش‌های بافتی، می‌توان اسپیروکت‌ها را با رنگ‌آمیزی نقره (Warthin-starry) مشاهده نمود.

گوم (Gumma) یک توده سفت و نامنظم از بافت نکروزه است که با بافت همبند ارتجاعی احاطه شده است و از نظر میکروسکوپی در اطراف منطقهٔ نکروزه، انفیلتراسیون التهابی لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها، سلول‌های اپی‌تلیویید و گاه سلول‌های ژآنت مشاهده می‌گردد.

▫ سیفیلیس اولیه: این مرحله با ایجاد یک شانکر در محل ورود ارگانیسم مشخص می‌شود. در بررسی هیستولوژیک ضایعه، از بین رفتن اپیدرم و هیپرپلازی آن در محیط زخم مشهود است. همچنین انفیلتراسیون التهابی لنفوسیتی و پلاسماسیتی و تغییرات پرولیفراتیو عروقی نیز دیده می‌شوند.

نکته: آزمون‌های سرولوژیک سیفیلیس در مراحل ابتدایی سیفیلیس اولیه، منفی می‌باشند و برای تشخیص بیماری در این مرحله باید از میکروسکوپ Dark field استفاده کرد.

▫ سیفیلیس ثانویه: این مرحله تقریباً ۲ ماه بعد از بهبود شانکر، ایجاد می‌شود. از نظر هیستولوژیک ضایعات جلدی ـ مخاطی، آندآرتریت پرولیفراتیو به همراه انفیلتراسیون التهابی لنفوسیتی ـ پلاسماسیتی را نشان می‌دهند و اسپیروکت‌ها به آسانی در ضایعات دیده می‌شوند.



شکل ۴-۹. ترپونما پالیدوم در میکروسکوپ Dark-field

نکته: لنفادنوپاتی در ناحیهٔ سرویکال و اینگوینال شایع‌تر است و در بیوپسی غدد لنفاوی، هیپرپلازی غیراختصاصی مراکز زایا به همراه افزایش پلاسماسل‌ها دیده می‌شود.

نکته: در تمام موارد سیفیلیس ثانویه، آنتی‌بادی‌های غیرترپونمایی و ترپونمایی مثبت می‌باشند.

▫ سیفیلیس ثالثیه: این مرحله به ۳ گروه تقسیم می‌شود:

۱ـ سیفیلیس قلبی عروقی، ۲ـ نوروسیفیلیس، ۳ـ سیفیلیس ثالثیهٔ خوش‌خیم. در سیفیلیس ثالثیه ممکن است تست‌های سرولوژیک غیرترپونمایی منفی باشند ولی تست‌های سرولوژیک ترپونمایی مثبت هستند.

▫ سیفیلیس مادرزادی: در هر زمانی از حاملگی، بیماری ممکن است به جنین انتقال یابد ولی بیشترین میزان انتقال در مراحل ابتدایی (اولیه و ثانویه) روی می‌دهد. در سیفیلیس دوران شیرخوارگی (Infantile) که در بدو تولد یا چند ماه اول زندگی ظاهر می‌شود رینیت مزمن و راش پوسته دهنده یا ضایعات جلدی ـ مخاطی مشابه سیفیلیس ثانویه بزرگسالان دیده می‌شود. در بررسی میکروسکوپی جفت، آندآرتریت پرولیفراتیو درگیرکنندهٔ عروق جنینی، واکنش التهابی تک هسته‌ای و عدم بلوغ پرزها دیده می‌شوند.

نکته: اسپیروکت‌ها با استفاده از رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی مناسب، خصوصاً در مقاطع بند ناف دیده می‌شوند.

▫ تست‌های سرولوژیک سیفیلیس: سرولوژی اصلی‌ترین روش تشخیصی است.

۱ ـ آزمون‌های غیرترپونمال شامل RPR و VDRL هستند که ۱ تا ۲ هفته بعد از ورود اسپیروکت‌ها مثبت شده و برای ۶-۴ هفته مثبت باقی می‌مانند و پس از درمان افت می‌کنند و جهت کنترل نتیجهٔ درمان می‌توان از آنها استفاده کرد.

نکته: تست VDRL در ۱۵٪ موارد، نتایج مثبت کاذب دارد. وضعیت‌های همراه با پاسخ مثبت کاذب عبارتند از: سن بالا، عفونت‌های حاد، بیماری‌های کلاژن واسکولار مانند SLE، اعتیاد به دارو، حاملگی، هیپرگاماگلوبولینمی و جذام لپروماتو.

نکته: آزمون‌های غیرترپونمایی معمولاً در مراحل اولیه بیماری منفی هستند بنابراین جهت تشخیص باید از میکروسکوپ Dark-field استفاده نمود (شکل ۴-۹).

۲ ـ آزمون‌های ترپونمال شامل FTA-ABS و MHATP هستند که ۶-۴ هفته بعد از ورود اسپیروکت مثبت شده و حتی با درمان برای مدت نامحدودی مثبت می‌مانند و برای تست اسکرینینگ اولیه استفاده نمی‌شوند.

نکته: پاسخ سرولوژیک در مبتلایان به سیفیلیس و HIV همزمان ممکن است به تأخیر بیفتد.

مثال: Biologic false positive VDRL در همه بیماری‌های زیر وجود دارد، بجز؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۸)

الف) عفونت‌ها   ب) بیماری‌های کلاژن واسکولار

ج) هایپرگاماگلوبولینمی   د) توکسین‌ها

پاسخ: د

▫ **گونوره (سوزاک):** انسان تنها مخزن طبیعی **نایسریا گونوره** محسوب می‌شود. این ارگانیسم از طریق مولکول‌های اتصالی و ساختمان‌هایی به نام Pilli به اپیتلیوم مخاط چسبیده و به سلول‌های اپیتلیوم و بافت‌های عمقی نفوذ می‌نماید. این ارگانیسم سبب ایجاد یک واکنش التهابی چرکی شدید می‌شود که در مردان به صورت **ترشح اورترال چرکی همراه با احتقان و ادم خروجی اورترا نمایان می‌گردد.**

نکته : در رنگ‌آمیزی گرم اگزودای چرکی اورترا، **دیپلوکوک‌های گرم منفی فراوان در درون سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها** مشاهده می‌شوند.

نکته : متعاقب پروسهٔ التهابی حاد، **بافت گرانولاسیون و اسکار** ایجاد شده سبب پدید آمدن **تنگی و تغییر شکل اعضای درگیر** می‌شود.

نکته : **هم کشت و هم روش‌های تقویت اسید نوکلئیک (NAAT)**، جهت تشخیص عفونت‌های گنوکوکی استفاده می‌شوند. روش‌های تقویت اسید نوکلئیک معمولاً بر روی نمونه‌های ادراری یا پیشابراه انجام می‌شوند و **حساس‌تر از کشت** هستند.

▫ **لنفوگرانولوم ونروم (LGV):** LGV یک بیماری اولسراتیو مزمن است که توسط **کلامیدیا تراکوماتیس** ایجاد می‌شود. ضایعات به صورت ترکیبی از یک **پاسخ التهابی گرانولوماتو و نوتروفیلی** همراه با تعداد متغیری از **انکلوزیون‌های کلامیدیایی در سیتوپلاسم سلول‌های اپی‌تلیومی یا سلول‌های التهابی** می‌باشند. در غدد لنفاوی درگیر نیز واکنش التهابی گرانولوماتو به همراه کانون‌های نامنظمی از نکروز و انفیلتراسیون نوتروفیلی دیده می‌شود **(آبسه‌های ستاره‌ای)**[1].

▫ **شانکروئید (شانکر نرم):** شانکروئید، یک عفونت حاد اولسراتیو است که عامل آن **هموفیلوس دوکریی** (کوکوباسیل کوچک گرم منفی) می‌باشد و گاه بیماری آمیزشی سوم[2] نامیده می‌شود. از نظر میکروسکوپی، زخم شانکروئید دارای یک منطقه سطحی حاوی **اجزای نوتروفیلی و فیبرین** است که در زیر آن، **بافت گرانولاسیون** به همراه مناطقی **از نکروز و عروق ترومبوزه** دیده می‌شود و در زیر بافت گرانولاسیون **انفیلتراسیون لنفوپلاسماسل** وجود دارد.

یادآوری یک نکته ۱۰۰٪ امتحانی: **زخم شانکروئید بسیار دردناک بوده و همچنین با لنفادنوپاتی اینگوینال دردناک همراه است.**

▫ **گرانولوم اینگوینال:** عامل ایجاد آن **کالیماتوباکتریوم گرانولوماتیس** (باسیل گرم منفی کوچک کپسول‌دار) است. در بیماران درمان نشده، اسکار وسیع معمولاً به همراه انسداد مجاری لنفی و لنفادم **(الفانتیازیس)** دستگاه تناسلی خارجی دیده می‌شود. در بررسی میکروسکوپی ضایعات فعال، **هیپرپلازی اپی‌تلیومی شدید در کناره‌های زخم** دیده می‌شود که **نمای کارسینوم** را تقلید می‌کند **(هیپرپلازی پسودو اپی‌تلیوماتو).**

نکته : ارگانیسم‌ها را می‌توان در **رنگ‌آمیزی گیمسا** به صورت **کوکوباسیل‌های ریز در درون واکوئل‌های ماکروفاژها** مشاهده کرد که **اجسام دونووان** نام دارند.

یادآوری : **اجسام دونووان پاتوگنومونیک گرانولوم اینگوینال می‌باشند.**

▫ **هرپس تناسلی:** هرپس تناسلی، معمولاً توسط HSV_2 ایجاد می‌شود. از نظر هیستولوژیک در وزیکول‌های داخل اپی‌تلیومی، **اجزای سلولی نکروتیک، نوتروفیل و سلول‌های دارای انکلوزیون ویروسی داخل هسته‌ای** دیده می‌شوند. سلول‌های آلوده به یکدیگر اتصال یافته و **سن‌سیتیوم چند هسته‌ای** می‌سازند.

نکته : **انکلوزیون کودری (Cowdry) نوع A به صورت ساختار داخل هسته‌ای هموژن به رنگ بنفش روشن و دارای هاله‌ای شفاف در اطراف** مشاهده می‌شود.

نکته : HSV_1 و HSV_2 سبب **عفونت دهانی یا تناسلی** می‌شوند که از لحاظ بالینی قابل افتراق نیستند.

نکته : تشخیص آزمایشگاهی ویروس هرپس تناسلی **برپایه کشت ویروس** است؛ آزمون‌های تشخیصی مولکولی نیز در دسترسند ولی بیشتر برای هرپس غیرتناسلی خصوصاً **عفونت‌های CNS** استفاده می‌شوند.

▫ **پاپیلوماویروس انسانی (HPV):** HPV موجب ایجاد برخی از **بیماری‌های پرولیفراتیو اپیتلیوم سنگفرشی مجرای تناسلی** می‌شود که عبارتند از: **کوندیلوما آکومیناتا، بعضی ضایعات پیش سرطانی و سرطانی.** از نظر میکروسکوپیک، **پرولیفراسیون اپیتلیوم سنگفرشی مطبق** دیده می‌شود که سلول‌های سطحی‌تر دارای هسته‌های هیپرکروم و نامنظم و هاله شفاف اطراف هسته‌ای می‌باشند به این تغییر شکل **کویلوسیتوز** گویند.

نکته : کوندیلوما آکومیناتا در مردان بر روی **شیار کورونال (Coronal sulcus)** و در زنان بر روی وولو ایجاد می‌شود.

یادداشت

1- Stellate abcesses

2- The "third" veneral disease

۱۰

دستگاه تناسلی زنان و پستان

آنالیز آماری سؤالات فصل ۱۰

- درصد سؤالات فصل ۱۰ در ۱۵ سال اخیر: ۱۱/۸٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- انواع تومورهای تخمدان، ۲- جدول ۲-۱۰، ۳- تومورهای خوش‌خیم و بدخیم پستان، ۴- لیومیوم، ۵- تومورهای رحمی

اختلالات اپی‌تلیومی غیرنئوپلاستیک (NNED)

به نازک شدن اپیتلیوم مخاط وولو در اثر آتروفی و یا ضخیم شدن آن به دلیل هیپرپلازی، مجموعاً دیستروفی‌های وولو گفته می‌شود. نام دیگر این ضایعات، اختلالات اپیتلیومی غیرنئوپلاستیک (NNED) می‌باشد. این ضایعات دو دسته‌اند: **لیکن اسکلروز و لیکن سیمپلکس کرونیکوس.**

▫ **لیکن اسکلروز:** با نازک شدن اپیدرم و محو شدن پاپی‌های درم (Rete pegs) مشخص می‌شود. هیپرکراتوز سطحی و فیبروز درم با انفیلتراسیون مختصر دور عروقی (تک هسته‌ای) نیز دیده می‌شوند. بیشتر در زنان یائسه رخ می‌دهد. هرچند خود ضایعه پیش‌بدخیم نیست، شانس ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی در زنان مبتلا به لیکن اسکلروز علامتدار ۱۵٪ در طول زندگی می‌باشد.

نکته : ضایعات به شکل پلاک‌ها یا پاپول‌های سفید رنگ و صاف می‌باشند که به تدریج گسترش یافته و به هم متصل می‌شوند و گاه به صورت کاغذ پوستی درمی‌آیند.

▫ **لیکن سیمپلکس کرونیکوس:** در این اختلال که قبلاً «دیستروفی هیپرپلاستیک» نامیده می‌شد، ضایعه‌ای به شکل ضخیم شدن اپیتلیوم و هیپرکراتوز سطحی شدید دیده می‌شود. اپیتلیوم ممکن است در هر دو لایهٔ سلول‌های بازال و خاردار دچار فعالیت میتوزی شدید باشد. ضایعه به شکل منطقه‌ای از لکوپلاکی ظاهر می‌گردد. **این ضایعات دچار بدخیمی نمی‌شوند ولی در اطراف سرطان وولو مشاهده می‌گردند (۱۰۰٪ امتحانی).**

تومورهای وولو

▫ **کوندیلوم‌ها و نئوپلازی داخل اپی‌تلیال وولو با درجه پایین (VIN I):** شامل دو شکل اصلی می‌باشند:

۱ ـ **کوندیلوما لاتا:** ضایعه‌ای مرطوب، پهن و کمی برجسته می‌باشد که در سیفلیس ثانویه ایجاد می‌شود.

۲ ـ **کوندیلوما آکومیناتا:** شایع‌تر است و می‌تواند به شکل پاپیلار و کاملاً برجسته یا نسبتاً مسطح و چروکیده باشد. این ضایعات اغلب متعدد و به رنگ قرمز مایل به صورتی تا صورتی مایل به قهوه‌ای می‌باشند.

نکته : از نظر هیستولوژیک یافتهٔ مهم کوندیلوما آکومیناتا، واکسونولیزاسیون سیتوپلاسمی دورهسته‌ای به همراه پلئومورفیسم زاویه‌ای هسته‌ای (کویلوسیتوز) می‌باشد که مشخصهٔ اصلی عفونت HPV است.

نکته : کوندیلوماها معمولاً پیش سرطانی نبوده ولی ممکن است همزمان با آنها، کانون‌هایی از نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی در وولو و سرویکس وجود داشته باشد.

▫ **نئوپلازی داخل اپی‌تلیال درجه بالای وولو (VIN II یا VIN III) و کارسینوم وولو:** کارسینوم وولو معمولاً در زنان بالای ۶۰ سال دیده می‌شود و ۹۰٪ آنها SCC می‌باشند. شامل دو شکل بیولوژیک می‌باشد. **نوع شایع‌تر اکثراً با HPV نوع ۱۶ در ارتباط است در زنان سیگاری و جوان‌تر شایع‌تر است.**

قبل از ایجاد کارسینوم آشکار، تغییرات پیش سرطانی درجا و محدود به اپیتلیوم (VIN) ایجاد می‌گردند. می‌توان VIN را به VIN II یا VIN III (کارسینوم درجا) تقسیم کرد که **می‌تواند به صورت کانون‌های مجزای متعدد یا همراه با یک ضایعهٔ مهاجم دیده شود.** نوع دیگر کارسینوم وولو که در زنان مسن‌تر ایجاد می‌گردد با HPV ارتباطی نداشته ولی سال‌ها قبل از آن ممکن است **لیکن اسکلروز و ندرتاً لیکن‌سیمپلکس کرونیکوس (بیماری‌های NNED) وجود داشته باشد.** اغلب، اپی‌تلیوم سطحی فاقد تغییرات سیتولوژیک تیپیک VIN می‌باشد ولی ممکن است سلول‌های دیس‌کراتوتیک، جوانه زدن زاویه‌ای[1] و کراتینیزاسیون قاعده‌ای[2] دیده شود.

◉ **مورفولوژی:** VIN و کارسینوم وولو در مراحل اولیه به شکل مناطقی از لکوپلاکی ظاهر می‌شوند. در $\frac{1}{4}$ موارد پیگمان ملانین ایجاد می‌گردد. به تدریج این ضایعات به تومورهای اگزوفیتیک آشکار یا آندوفیتیک اولسراتیو تبدیل می‌شوند.

نکته : تومورهای HPV مثبت اغلب چند کانونی هستند و به شکل زگیل یا کوندیلوماتو تظاهر می‌کنند.

نکته : از نظر هیستولوژیک، نئوپلاسم‌های HPV مثبت معمولاً SCC با تمایز اندک و ضایعات HPV منفی که اغلب تک کانونی هستند سلول‌های سنگفرشی کراتینیزهٔ به خوبی تمایز یافته می‌باشند.

نکته : خطر انتشار تومور وابسته به اندازه و عمق تهاجم تومور است.

مثال : در ایجاد کدام یک از ضایعات تومورال Vulva ممکن است ویروس‌ها نقش قابل توجهی داشته باشند؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۳)

الف) ملانوم (Melanoma) ب) بیماری پاژه (Paget Disease)

ج) کوندیلومالاتا (Condyloma Lata) د) کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC)

پاسخ: د

▫ **بیماری پاژه خارج پستانی:** بیماری پاژهٔ وولو همانند پستان، اساساً نوعی کارسینوم داخل اپیتلیال است ولی برخلاف پاژهٔ پستان که همواره با یک کارسینوم زمینه‌ای همراه است، پاژهٔ وولو چنین نیست.

نکته : بیماری پاژهٔ وولو به صورت یک پلاک دلمه بسته، پوسته دار و قرمز می‌باشد و ممکن است به شکل درماتوز التهابی ظاهر شود.

از نظر هیستولوژیک، سلول‌های اپیتلیوئید بزرگ به صورت منفرد یا گروهی به داخل اپی‌تلیوم انفیلتراسیون یافته و دارای سیتوپلاسم گرانولر فراوان و گاهاً واکوئل‌های سیتوپلاسمی هستند که PAS مثبت می‌باشند.

بیماری‌های واژن

▫ **واژینیت:** واژینیت اغلب در افراد دیابتیک، بیماران تحت درمان با آنتی‌بیوتیک سیستمیک، بعد از سقط یا حاملگی، در افراد مسن دچار ضعف ایمنی و مبتلایان به AIDS مشاهده می‌گردد. دو ارگانیسم پاتوژن شایع شامل کاندیدا آلبیکانس و تریکومونا واژینالیس هستند.

نکته : واژینیت کاندیدایی سبب ترشح سفید رنگ دلمه‌ای شده و واژینیت تریکومونایی سبب ترشح فراوان و آبکی خاکستری متمایل به سبز می‌گردد.

1- Angular budding

2- Basal Keratinization

نکته : واژینیت آتروفیک، بعد از یائسگی در زنانی دیده می‌شود که از قبل دچار آتروفی و نازک شدگی مخاط واژن شده‌اند.

▣ نئوپلازی داخل اپی‌تلیال واژن و کارسینوم سلول سنگفرشی واژن: این ضایعات بسیار ناشایع هستند و معمولاً در **زنان بالای ۶۰ سال** مشاهده می‌گردند. آدنوکارسینوم سلول شفاف واژن معمولاً در اواخر نوجوانی در دخترانی که مادران آنها در طی حاملگی **دی اتیل استیل بسترول** استفاده کرده‌اند، دیده می‌شود. در $\frac{1}{۲}$ بیماران، این سرطان‌ها در سرویکس ایجاد می‌شوند.

▣ **سارکوم خوشه انگوری (Sarcoma botryoides یا رابدومیوسارکوم رویانی):** یک تومور غیرشایع در شیرخواران و کودکان زیر ۵ سال است که می‌تواند در مثانه و مجاری صفراوی نیز ایجاد شود. این تومور توده‌های پولیپوئید نرمی ایجاد می‌کند.

بیماری‌های سرویکس

▣ سرویسیت: سرویسیت نشان‌دهنده یک بیماری منتقله از راه تماس جنسی (STD) است. شایع‌ترین عامل بوجودآورندهٔ آن **کلامیدیا تراکوماتیس** می‌باشد. سرویسیت بسیار شایع است و با یک **ترشح واژینال موکوپورلانت تا پورلانت** مشخص می‌شود. ترشحات از نظر سیتولوژی شامل **گلبول‌های سفید، آتیپی التهابی در اپیتلیوم ریزش کرده و میکروارگانیسم** می‌باشند.

نکته : فرم‌های اختصاصی سرویسیت شامل **ضایعات زخمی شونده هرپس ویروسی و تغییرات ایجاد شده توسط کلامیدیا تراکوماتیس** می‌باشد.

نکته : در صورت **شدید بودن ضایعه**، تغییرات التهابی می‌توانند افتراق از کارسینوم را در نمونه‌های سیتولوژیک و حتی کولپوسکوپی دشوار نمایند.

▣ **نئوپلازی داخل اپی‌تلیال سرویکس (CIN) و کارسینوم سلول سنگفرشی: استفاده وسیع از روش‌های غربالگری (سیتولوژیک) پاپانیکولائو**، به طور معجزه‌آسایی شیوع سالانه تومورهای مهاجم سرویکس را پایین آورده است. **پاپ اسمیر، موفق‌ترین آزمون غربالگری سرطان** تاکنون بوده است. در جمعیت‌هایی که به طور منظم غربالگری می‌شوند، مرگ و میر ناشی از سرطان سرویکس، ۹۹٪ کاهش یافته است (شکل ۱-۱۰).

نکته‌ای بسیار مهم : **بیشتر (شاید تمام) کارسینوم‌های سلول سنگفرشی سرویکس مهاجم از تغییرات اپیتلیالی مقدماتی (CIN) منشأ می‌یابند ولیکن تمام موارد CIN به سمت کانسر مهاجم پیشرفت نمی‌کنند و در حقیقت بیشتر آنها تغییر ماهیت نداده و یا حتی می‌توانند پسرفت نمایند.**

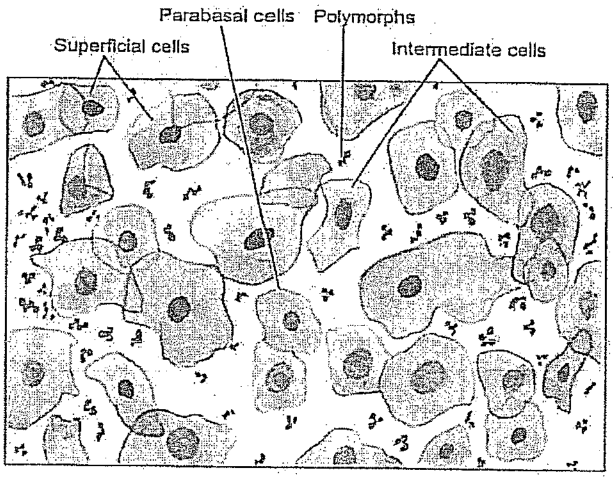
▣ **نئوپلازی داخل اپی‌تلیال سرویکس (CIN):** شدت و مقدار گسترش آتیپی در نئوپلاسم درون اپی‌تلیالی سرویکس (CIN) به شکل زیر طبقه‌بندی می‌گردد:

▣ CIN-I: **دیسپلازی خفیف (شکل ۲-۱۰).**
▣ CIN-II: **دیسپلازی متوسط**
▣ CIN-III: **دیسپلازی شدید و کارسینوم In-situ**

در CIN-I احتمال پسرفت تقریباً ۶۰-۵۰٪، باقیماندن در همین درجه ۳۰٪ و پیشرفت به طرف CIN-III، ۲۰٪ است، فقط ۱ تا ۵٪ از این موارد به نوع مهاجم تبدیل می‌گردند. در CIN-III احتمال پسرفت، ۳۳٪ بوده در حالی که احتمال پیشرفت ۷۴-۶۰٪ می‌باشد. هرچقدر درجه CIN بالاتر باشد، احتمال پیشرفت بیشتر خواهد بود، لیکن در بسیاری از موارد حتی ضایعات درجه بالا به طرف کانسر پیشرفت نمی‌نمایند.

نکته : ریسک فاکتورهای مهم در ایجاد CIN و کارسینوم مهاجم سرویکس عبارتند از:

۱ ـ شروع نزدیکی جنسی در سنین پایین
۲ ـ شرکای جنسی زیاد
۳ ـ یک شریک جنسی مذکر با شرکای جنسی قبلی زیاد
۴ ـ عفونت مداوم با ویروس‌های پاپیلوم پرخطر



شکل ۱-۱۰. سلول‌های مختلف در پاپ اسمیر

HPV تقریباً در تمام موارد ضایعات پیش سرطانی و نئوپلاسم‌های مهاجم یافت می‌شود خصوصاً **انواع پرخطرتر** شامل ۱۶، ۱۸، ۴۵، ۳۱ و موارد کمتر شایع شامل ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۲، ۵۶، ۵۸ و ۵۹.

۱ ـ **کوندیلوم‌ها** که ضایعات خوش‌خیمی می‌باشند، با عفونت با تیپ‌های کم‌خطرتر مانند ۶، ۱۱، ۴۲ و ۴۴ مرتبط هستند.

۲ ـ **HPV تیپ‌های ۱۶ و ۱۸** دارای ژن‌هایی است که با ژنوم میزبان متحد شده و **پروتئین‌هایی E_6 و E_7** را کد می‌کنند که سبب توقف یا غیرفعال شدن ژن‌های سرکوب‌کننده تومور TP_{53} و RB1 می‌شوند.

۳ ـ **واکسن HPV** در پیشگیری از عفونت‌های HPV و بنابراین سرطان‌های سرویکس، بسیار مؤثر است.

◉ مورفولوژی: تغییرات اپی‌تلیومی سرویکس با دیس‌پلازی خفیف (CIN-I) یا کوندیلوم مسطح (Flat) شروع می‌شود که ویژگی آن **تغییرات کویلوسیتی خصوصاً در لایه‌های سطحی اپی‌تلیوم** می‌باشد.

نکته : کویلوسیتوز عبارتست از هیپرکرومازی هسته‌ای و زاویه دار شدن آن همراه با واکوئولیزاسیون دور هسته‌ای[1] ناشی از اثر سیتوپاتیک HPV.

در CIN II نیمه تحتانی اپیتلیوم درگیر شده واریاسیون‌هایی در سلول و اندازه هسته و همچنین میتوزهای طبیعی در لایهٔ فوقانی غشای پایه ایجاد می‌شود. این تغییرات نشانهٔ **دیسپلازی متوسط** می‌باشند و در برخی موارد تغییرات کویلوسیتی نیز دیده می‌شوند و در CIN III **تمام لایه‌های اپیتلیوم درگیر می‌باشند (کارسینوم In situ)**. این مرحله نشانهٔ **دیسپلازی شدید** می‌باشد و با **واریاسیون بیشتر در سلول‌ها و اندازه هسته‌ها، به‌هم خوردن نظم سلول‌ها و میتوزهای طبیعی یا غیرطبیعی** همراه می‌باشند.

نکته : در CINI تغییرات کویلوسیتیک غالباً در لایه‌های فوقانی اپیتلیوم دیده می‌شوند ولی در CIN III تغییرات کویلوسیتی معمولاً مشاهده نمی‌گردند.

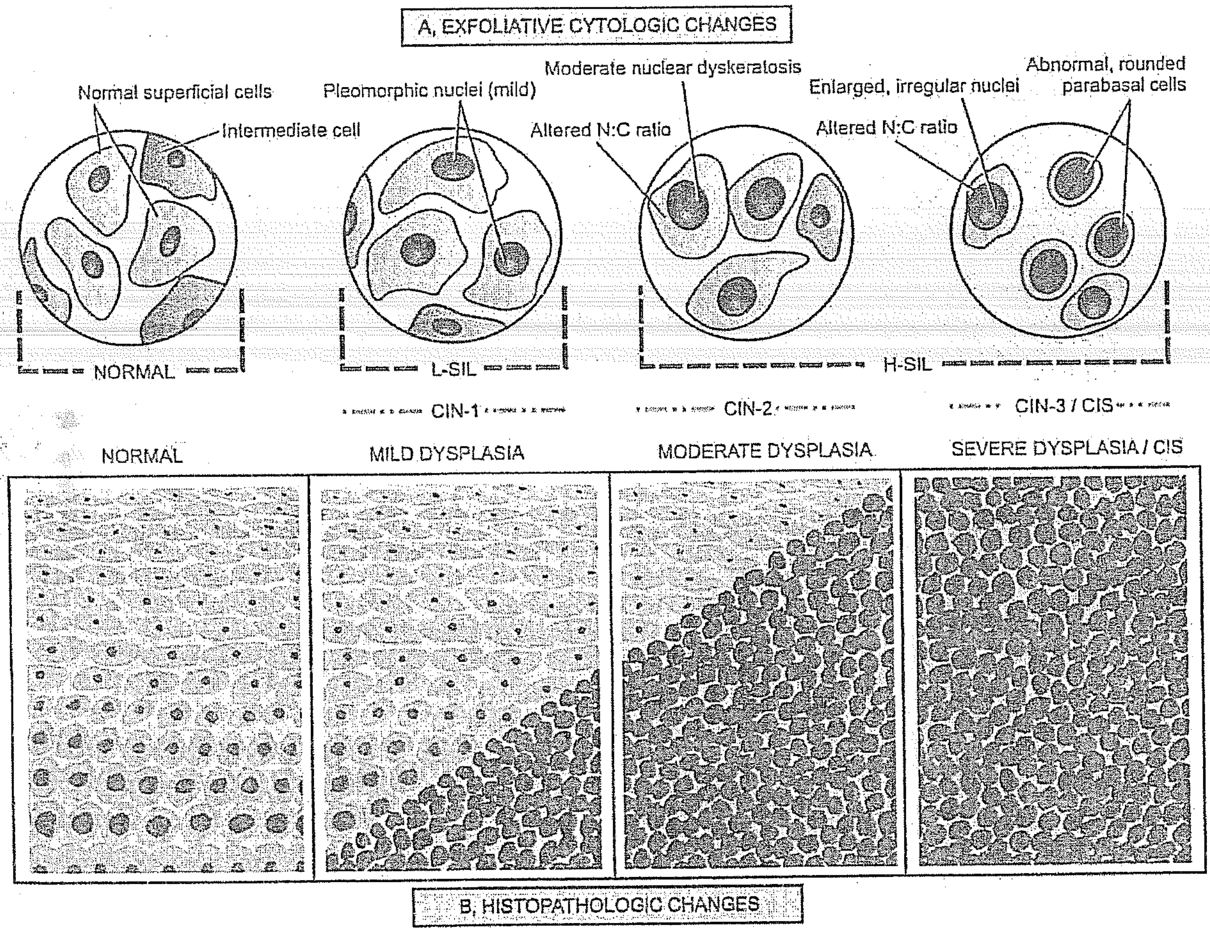
نکته : آتیپی سلولی اولین بار در نزدیکی پیوستگاه سنگفرشی ـ استوانه‌ای (Transformation zone) دیده می‌شود.

نکته : از تست HPV برای غربالگری سرطان سرویکس استفاده نمی‌شود؛ بلکه سیتولوژی سرویکس و معاینه آن (کولپوسکوپی) ستون اصلی پیشگیری از کانسر سرویکس می‌باشند. با این وجود زنانی که تست منفی HPV با استفاده از پروب‌های مولکولی برای DNA ویروس پاپیلوم انسانی دارند، در پایین‌ترین ریسک ابتلا می‌باشند.

مثال: در بررسی پاپ‌اسمیر خانمی ۳۰ ساله، CINI گزارش شده است. کدام گزینه زیر در مورد وی صحیح نیست؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۰)

الف) این ضایعه، دیسپلازی خفیف محسوب می‌شود

1- Angulation with perinuclear vacuolization



شکل ۲-۱۰. انواع CIN سرویکس

ب) احتمال پسرفت آن بیش از باقیماندن آن می‌باشد
ج) احتمال پیشرفت به طرف کارسینوم مهاجم ۲۰٪ است
د) آن را می‌توان یک ضایعه داخل اپی‌تلیومی سنگفرشی درجه پایین (Low grade) قلمداد کرد.
پاسخ: ج

مثال: کدام یک از انواع HPV در ایجاد نئوپلاسم مهاجم گردن رحم، پرخطر محسوب می‌شود؟ (دستیاری - اسفند ۸۷)

الف) HPV-6　　ب) HPV-11
ج) HPV-18　　د) HPV-42

پاسخ: ج

◘ کارسینوم مهاجم سرویکس: حدود ۷۵٪ موارد از نوع کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) بوده و بقیهٔ موارد شامل آدنوکارسینوم‌ها (۲۰٪) و آدنواسکواموس‌ها (<۵٪) هستند. حداکثر بروز SCC در حدود ۴۵ سالگی است. در دهه‌های اخیر، نسبت آدنوکارسینوم‌ها افزایش یافته است. ضایعات غددی به خوبی توسط پاپ اسمیر و سایر روش‌های غربالگری تشخیص داده نمی‌شوند.

◉ مورفولوژی: کارسینوم مهاجم سرویکس در Transformation Zone ایجاد می‌شود و می‌تواند از یک کانون میکروسکوپی تا توموری آشکار متغیر باشد. تومورهایی که سرویکس را احاطه کرده و به استرومای زیرین نفوذ می‌کنند، منجر به ایجاد «سرویکس بشکه‌ای[1]» خواهند شد که با لمس مستقیم قابل تشخیص است.

نکته: انتشار به عقده‌های لنفاوی لگنی به عمق تومور و وجود تهاجم لنفاوی - مویرگی وابسته است.

نکته: متاستازهای دوردست به عقده‌های لنفاوی اطراف آئورت، درگیری ارگان‌های دوردست یا تهاجم به ساختمان‌های مجاور مانند مثانه یا رکتوم در مراحل آخر بیماری رخ می‌دهد.

نکته: صرف‌نظر از تومورهای اندوکرین که همواره مهاجم هستند، کارسینوم‌های سرویکس بر اساس تمایز سلولی به درجات ۳-۱ (Grade) و براساس انتشار بالینی به مراحل ۴-۱ (Stage) تقسیم می‌شوند.

نکته: این تومورها ممکن است علایمی به صورت خونریزی واژینال، لوکوره، مقاربت دردناک و دیزوری داشته باشند.

◘ پولیپ اندوسرویکس: ممکن است این پولیپ‌ها منشأ التهابی داشته باشند و به صورت ضایعاتی نرم و قابل لمس با پوشش سطحی صاف و براق هستند که در زیر آن، فضاهای کیستیک متسع حاوی ترشحات موسینی وجود دارد. اضافه شدن التهاب مزمن می‌تواند سبب متاپلازی اپی‌تلیوم پوششی و زخم شود.

نکته: ممکن است این ضایعات با ایجاد خونریزی سبب نگرانی شوند ولی هیچ‌گونه پتانسیل بدخیمی ندارد.

1- Barrel cervix

بیماری‌های جسم رحم

▣ آندومتریت: آندومتریت براساس غالب بودن پاسخ نوتروفیلی یا لنفوسیتی به دو دستهٔ حاد و مزمن تقسیم می‌شود. در کل تشخیص **آندومتریت مزمن** به حضور **پلاسماسل‌ها** نیاز دارد.

۱ ـ **اندومتریت حاد اغلب ناشی از نیسریا گنوره یا کلامیدیا تراکوماتیس** می‌باشد. از نظر هیستولوژیک، **انفیلتراسیون نوتروفیلی در آندومتر و غدد سطحی همراه با انفیلتراسیون لنفوپلاسماسیتی استروما** دیده می‌شود.

۲ ـ در عفونت کلامیدیایی، **فولیکول‌های لنفاوی برجسته**، شایعترند؛ در مقابل، در عفونت مایکوپلاسمایی، یک **انفیلتراسیون لنفوسیتی خفیف در استروما** دیده می‌شود.

۳ ـ ممکن است تمامی انواع آندومتریت‌ها با **تب، درد شکم، اختلالات قاعدگی، نازایی و حاملگی اکتوپیک** به علت آسیب لوله‌های فالوپ همراه باشند.

۴ ـ ممکن است آندومتریت با احتباس محصولات حاملگی به دنبال سقط یا زایمان و یا یک جسم خارجی (مانند IUD) مرتبط باشد.

▣ آدنومیوز: شامل رشد **لایهٔ بازال آندومتر در میومتر زیرین** می‌باشد. در این حالت **آشیانه‌هایی از استروما یا غدد آندومتری یا هر دو در بین دستجات عضلات میومتر** دیده می‌شوند. دیوارهٔ رحم، به دلیل وجود بافت آندومتر و هیپرتروفی واکنشی میومتر ضخیم می‌گردد. معمولاً در این موارد خونریزی به درون ضایعات و **ایجاد هموسیدرین مشاهده نمی‌شود.**

▣ آندومتریوز: آندومتریوز معمولاً موجب **نازایی، دیسمنوره، درد لگنی** و مشکلات دیگر می‌شود. این بیماری با ظهور بافت آندومتری در لگن مشخص می‌شود. بیشترین اعضای درگیر عبارتند از: **تخمدانها، بن‌بست دوگلاس، لیگامان‌های رحمی، لوله‌ها و دیوارهٔ رکتوواژینال**. اتیولوژی آندومتریوز عبارت است از:

۱ ـ نظریه رگورژیتاسیون: برگشت خون قاعدگی

۲ ـ نظریه متاپلاستیک: تمایز آندومتری اپیتلیوم سلومیک.

۳ ـ انتشار از طریق عروقی یا مجاری لنفاوی

● مورفولوژی: به دلیل وجود مجموعه‌هایی از خون در این کانون‌های نابجا، این ضایعات معمولاً در ظاهر به صورت **ندول‌ها یا توده‌های قرمز مخلوط آبی تا زرد مایل به قهوه‌ای** ظاهر می‌شوند. ضایعات، اندازه‌های متغیری دارند. ممکن است میکروسکوپیک باشند و یا اینکه قطر آنها به ۲-۱ سانتی‌متر برسد. ضایعات منفرد، غالباً به هم می‌پیوندند تا **توده‌های بزرگتری** ایجاد شود.

نکته: وقتی که **تخمدان‌ها** گرفتار شوند، ضایعات ممکن است به کیست‌های بزرگ سرشار از خون مبدل شوند که به مرور زمان، **کیست‌های شکلاتی** را پدید می‌آورند (شکل ۳-۱۰).

نکته: تشخیص بافت‌شناسی در تمامی مناطق، نیازمند دو مورد از سه مورد زیر می‌باشد: غدد آندومتری، استروما و رنگدانه هموسیدرین.

مثال: **خانمی ۳۵ ساله به علت دیسمنوره و درد لگن مراجعه نموده است. پس از بررسی‌های انجام شده، تخمدان چپ برداشته می‌شود. در برش تخمدان کیستی حاوی مایع غلیظ شکلاتی دیده می‌شود. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟**

(دستیاری ـ اسفند ۷۸)

الف) آندومتریوز تخمدان　　ب) آدنومیوز

ج) تخمدان پلی‌کیستیک　　د) سیست آدنوم تخمدان

پاسخ: الف

مثال: **خونریزی غیرطبیعی واژینال در دختران در سنین بلوغ (Adolescence) بیشتر به کدام یک از دلایل زیر اتفاق می‌افتد؟**

(پرانترنی ـ اسفند ۷۸)

الف) Endometrial Hyperplasia　　ب) Anovulatory Cycle

ج) Endometrial Polyp　　د) Trophoblastic Disease

پاسخ: ب

توضیح: با توجه به جدول ۱-۱۰

▣ هیپرپلازی آندومتر: **افزایش نسبت استروژن به پروژسترون** در صورت شدید بودن یا طولانی بودن، سبب **هیپرپلازی آندومتر** می‌گردد. با گذشت



شکل ۳-۱۰. کیست شکلاتی در آندومتریوز

جدول ۱-۱۰. اتیولوژی خونریزی غیرطبیعی رحمی در گروه‌های سنی مختلف

گروه سنی	اتیولوژی
▣ قبل از بلوغ	بلوغ زودتر از موعد (هیپوتالاموسی، هیپوفیزی، یا تخمدانی)
▣ نوجوانی	دوره بدون تخمک‌گذاری
▣ سنین باروری	عوارض حاملگی (سقط، بیماری تروفوبلاستیک، حاملگی اکتوپیک) ضایعات ارگانیک (لیومیوم، آدنومیوز، پولیپ‌ها، هیپرپلازی آندومتر، کارسینوم) دوره بدون تخمک‌گذاری خونریزی ناشی از نارسایی عملکردی تخمک‌گذاری (نظیر عدم کفایت مرحله لوتئال)
▣ حول و حوش یائسگی	دوره بدون تخمک‌گذاری ریزش نامنظم ضایعات ارگانیک (کارسینوم، هیپرپلازی، پولیپ‌ها)
▣ بعد از یائسگی	ضایعات ارگانیک (کارسینوم، هیپرپلازی، پولیپ‌ها) آتروفی آندومتر

زمان ممکن است هیپرپلازی، به **کارسینوم آندومتر** تبدیل شود. **هیپرپلازی ساده**، خطر ناچیزی دارد در حالی که خطر ایجاد کارسینوم آندومتر در فرد مبتلا به **هیپرپلازی آتیپیک همراه با آتیپی سلولی، ۲۰٪** می‌باشد. هر عاملی که سبب **افزایش استروژن** شود می‌تواند هیپرپلازی آندومتر نیز ایجاد کند. این عوامل عبارتند از:

۱ـ نارسایی در تخمک‌گذاری (در حول‌وحوش یائسگی)، ۲ـ تجویز طولانی مدت استروژن بدون پروژسترون، ۳ـ ضایعات تخمدانی مترشحهٔ استروژن مانند PCO (سندرم اشتاین ـ لونتال)، ۴ـ تومورهای سلول‌های لایهٔ گرانولوزا تکا در تخمدان.

نکته: چاقی، یک عامل خطر شایع است زیرا بافت چربی، پیش سازهای استروییدی را به استروژن تبدیل می‌کند.

مثال: **خانم ۴۸ ساله با خونریزی واژینال مراجعه نموده است. در بیوپسی آندومتر هیپرپلازی ساده مشهود بود. کدام یک از عوامل زیر در ایجاد این عارضه بیشتر نقش دارد؟**　　**(پرانترنی ـ اسفند ۸۸)**

الف) آندومتریوز　　ب) مصرف سیگار

ج) افزایش استروژن　　د) افزایش پروژسترون

پاسخ: ج

■ پولیپ‌های آندومتر: پولیپ‌های آندومتر معمولاً بدون پایه (Sessile) و نیمکره‌ای (ندرتاً پایه‌دار) می‌باشند که قطر ۰/۵ تا ۳ سانتی‌متر دارند. پولیپ‌های بزرگتر ممکن است به درون حفره رحم برجسته گردند. در مطالعات هیستولوژیک، پولیپ‌ها از سلول‌های استوانه‌ای تشکیل شده‌اند و گاهی دارای یک استرومای آدنوماتو و ساختاری شبیه به آندومتر طبیعی می‌باشند ولی غددی متسع شبیه به هیپرپلازی کیستیک، در آنها دیده می‌شود. در اغلب موارد سلول‌های استرومایی و پولیپ‌های آندومتری Monoclonal هستند و یک بازترتیبی سیتوژنتیکی در 6p21 دارند.

نکته: اگرچه پولیپ‌های آندومتری ممکن است در هر سنی ایجاد شود، لیکن بیشترین شیوع آن در هنگام یائسگی است.

نکته: اهمیت بالینی پولیپ‌های آندومتر، ایجاد خونریزی‌های غیرطبیعی رحم (AUB) و مهمتر از آن خطر ایجاد کانسر می‌باشد.

مثال: کدام یک از جملات زیر در مورد پولیپ‌های آندومتر صحیح است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۰)

الف) بیشترین شیوع آنها در سنین باروری است.
ب) اغلب به صورت پایه‌دار می‌باشند
ج) همیشه بدون علامت می‌باشند.
د) در اکثر آنها سلول‌های استرومایی تک‌دودمانی (Monoclonal) هستند.

پاسخ: د

■ لیومیوم: تومورهای خوش‌خیمی می‌باشند که از سلول‌های عضلهٔ صاف میومتر نشأت می‌گیرند و به آنها فیبروئید نیز گفته می‌شود. آنها شایع‌ترین تومور خوش‌خیم در خانم‌ها هستند و در ۵۰-۳۰٪ از خانم‌های سنین باروری دیده می‌شوند. استروژن‌ها و OCP باعث تحریک رشد آنان شده، بالعکس بعد از یائسگی کوچکتر می‌شوند.

این تومورها منوکلونال هستند و از نظر ماکروسکوپی به صورت توده‌های کاملاً گرد، سفت و خاکستری مایل به سفید و اغلب متعدد با سطح برش گردبادی (حلقوی) می‌باشند و به انواع ترانس مورال، ساب موکوزال و ساب سروزال تقسیم می‌شوند.

نکته: نوع ساب سروزال ممکن است ساقه‌ای کوچک ایجاد کند و با اتصال به اندام‌های دیگر، دارای جریان خون مستقل شود و از رحم جدا گردد و به لیومیوم «انگلی» تبدیل شود.

نکته: لیومیوم‌ها بعد از یائسگی به صورت بافت متراکم، کلاژنی و حتی کلسیفیه در می‌آیند.

نکته: نئوپلاسم‌های بزرگتر ممکن است دارای مناطقی از نکروز ایسکمیک به همراه نواحی کیستیک و خونریزی شوند.

● مورفولوژی: از نظر هیستولوژیک لیومیوم‌ها با دسته‌های گردبادی (Whorling bundles) سلول‌های عضله صاف که دو برابر میومتر طبیعی می‌باشند، مشخص می‌گردند و کانون‌هایی از فیبروز، کلسیفیکاسیون، نکروز ایسکمیک و خونریزی نیز ممکن است دیده شوند (شکل ۴-۱۰).

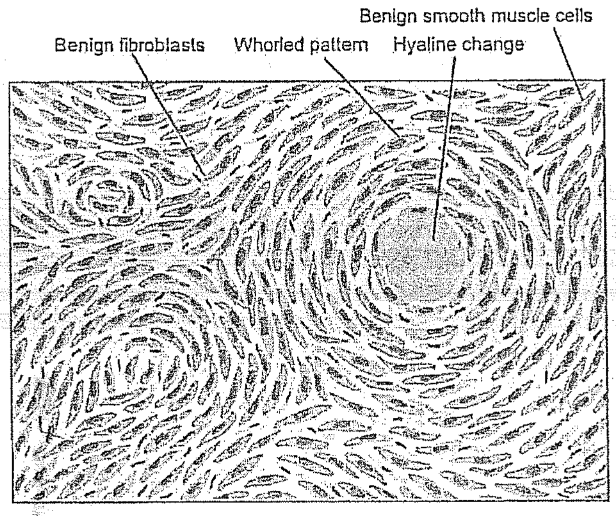
نکته: در صورت داشتن علامت بالینی بیشتر به صورت منوراژی با یا بدون متروراژی می‌باشد.

■ لیومیوسارکوم‌ها: به‌طور مستقیم از سلول‌های مزانشیمی میومتر نشأت می‌گیرند و نه از لیومیوم‌های قبلی و اکثراً منفرد می‌باشند.

● مورفولوژی: از نظر هیستولوژیک از تومورهای شبه لیومیوم تا تومورهای بسیار آناپلاستیک، متغیر هستند. برخی تومورها با تمایز خوب در حد فاصل خوش‌خیمی و بدخیمی قرار می‌گیرند که گاهاً به آنها تومورهای عضلهٔ صاف با پتانسیل بدخیمی نامعلوم گفته می‌شود. ویژگی‌های تشخیصی لیومیوسارکوم عبارتند از: نکروز تومور (که از نکروز دژنراتیو لیومیوم متمایز است)، آتیپی سیتولوژیک و فعالیت میتوزی.

مثال: در مورد تومورهای عضلهٔ صاف جدار رحم همهٔ جملات زیر صحیح است، بجز: (پرانترنی ـ اسفند ۸۲)

الف) یکی از معیارهای تشخیصی لیومیوسارکوم فعالیت میتوزی فراوان است.
ب) غالب موارد لیومیوم‌های بزرگ در سیر خود ترانسفورماسیون بدخیمی یافته و ایجاد لیومیوسارکوم می‌نمایند.
ج) لیومیوم شایع‌ترین تومور زنان بوده و استروژن باعث تحریک رشد آن می‌گردد.



شکل ۴-۱۰. نمای گردبادی در لیومیوم رحمی

د) در برخی موارد لیومیوم‌ها بعد از منوپوز کلاژنیزه و کلسیفیه می‌گردند.

پاسخ: ب

مثال: در دیواره رحم خانم ۳۶ ساله، توده‌ای با حدود مشخص از پرولیفراسیون توارهای دورزنان (Whorling Pattern) از سلول‌های دوکی بدون آتیپی، مشابه سلول‌های عضلانی صاف بدون فعالیت میتوتیک دیده می‌شود. کدام یک از موارد زیر، در مورد این نئوپلاسم صحیح است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۵)

الف) احتمال ترانسفورماسیون بدخیمی و سارکوم در موارد طول کشیده با اندازه بزرگ شایع است.
ب) جهت درمان و کوچکتر شدن ضایعه استروژن تجویز می‌شود.
ج) گاهی اوقات انواع Intramural به صورت پارازیتی درمی‌آیند.
د) کلسیفیکاسیون و فیبروز به خصوص بعد از منوپوز در این نئوپلاسم شایع است.

پاسخ: د

■ کارسینوم آندومتر: کارسینوم آندومتر، شایع‌ترین سرطان دستگاه تناسلی زنان در آمریکا و بسیاری از کشورهای غربی است. شایع‌ترین سن بروز آن ۶۵-۵۵ سالگی است. کارسینوم آندومتر در ۲ گروه بالینی رخ می‌دهد:

۱) زنان حول و حوش یائسگی در معرض فزونی استروژن
۲) زنان مسن‌تر مبتلا به آتروفی آندومتر

انواع هیستولوژیک این ۲ گروه به ترتیب عبارتند از: کارسینوم آندومتریویید و کارسینوم سروزی آندومتر. درمان دراز مدت جایگزین کنندهٔ استروژن، بسته به مقدار، مدت تجویز و دوزاژ، خطر ایجاد سرطان آندومتر رحم را افزایش می‌دهد.

نکته: کارسینوم پستان در مبتلایان به سرطان آندومتر شایع‌تر است.

دو سندرم سرطان فامیلی، خطر کارسینوم آندومتر از نوع آندومتریویید را افزایش می‌دهند:

۱ ـ سندرم سرطان کولون غیرپولیپوز ارثی (یک نقص ژنتیکی ارثی در ژن ترمیم کنندهٔ DNA): کارسینوم آندومتر، دومین سرطان شایع مرتبط با این سندرم است.

۲ ـ سندرم Cowden: یک سندرم هامارتومی متعدد است که خطر کارسینوم پستان، تیرویید و آندومتر را افزایش می‌دهد. این بیماران موتاسیون‌هایی در PTEN (یک ژن سرکوبگر تومور) دارند.

کارسینوم سروزی آندومتر، پاتوفیزیولوژی متمایزی دارد. این کارسینوم به طور تیپیک در زمینهٔ آتروفی و گاهی یک پولیپ آندومتر رخ می‌دهد. موتاسیون در ژن‌های ترمیم DNA و PTEN در این کارسینوم نادرند هرچند تقریباً در تمام موارد موتاسیون‌هایی در P53 وجود دارد.

● مورفولوژی: کارسینوم‌های آندومتریویید بسیار مشابه آندومتر طبیعی هستند و ممکن است اگزوفیتی یا انفیلتراتیو باشند. طیف الگوهای آنها عبارتند از: تمایز موسینی، لوله‌ای (مژکدار) و سنگفرشی (گاهاً آدنواسکوآمو).

نکته: Staging کارسینوم آندومتر به صورت زیر می‌باشد:

Stage I: محدود به جسم رحم

Stage II: درگیری جسم و گردن رحم

Stage III: گسترش به خارج از رحم ولی نه به بیرون لگن حقیقی. یک استثناء، وجود همزمان تومورهای آندومتریویید در رحم و تخمدان است که اغلب در آن‌ها، دو نئوپلاسم اولیهٔ جداگانه به جای مرحلهٔ III بیماری وجود دارند که دارای پروگنوز مطلوبی می‌باشند.

Stage IV: متاستاز دوردست یا درگیری سایر احشا.

نکته: در کارسینوم سروزی به جای غدد مشابه کارسینوم آندومتریویید، کلافه‌ها و پاپی‌های کوچکی دیده می‌شود که آتیپی سیتولوژیک آنها بسیار بیشتر است. این کارسینوم به صورت سرطان‌هایی با تمایز ضعیف رفتار کرده و درجه بندی نمی‌شود و بسیار مهاجم است.

● سیر بالینی: اولین تظاهرات بالینی کارسینوم آندومتر به‌صورت لکورهٔ شدید و خونریزی نامنظم معمولاً در زنان یائسه می‌باشد. متاستاز، غالباً در مراحل انتهایی بیماری صورت می‌گیرد.

نکته: مرحلهٔ تومور، تعیین کنندهٔ اصلی بقاست. تومورهای سروزی اغلب با گسترش‌های خارج رحمی تظاهر می‌یابند و بنابراین در مرحلهٔ پیشرفته‌تری هستند.

مثال: خانمی ۶۰ ساله با علامت خونریزی واژینال در ۳ ماهه اخیر مراجعه نموده است. در شرح حال ذکر می‌کند که از حدود ۱۰ سال قبل منوپوز شده است. در آزمایش میکروسکوپی کورتاژ اندومتر ضایعه‌ای متشکل از غدد اندومتریال نامنظم که بطور متراکم کنار هم قرار گرفته‌اند و اپی‌تلیومی متشکل از سلول‌های آندومتری و نیز سلول‌های موسینوس دیده می‌شود که در لابلای میومتر نیز نفوذ نموده‌اند. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ مرداد ۸۸)

الف) آدنوکارسینوم آندومتر ب) هیپرپلازی آندومتر

ج) لیومیوم د) لیومیوسارکوم

پاسخ: الف

بیماری‌های لوله‌های فالوپ

■ سالپنژیت: شایع‌ترین بیماری لوله‌های فالوپ، التهاب است که اغلب باکتریایی است. با کاهش شیوع گنوره، ارگانیسم‌های غیرگنوکوکی مانند کلامیدیا، مایکوپلاسما هومینیس، کولی‌فرم‌ها و استرپتوکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها هم اکنون، عوامل بیماری‌زای اصلی هستند.

نکته: ممکن است همهٔ انواع سالپنژیت‌ها سبب تب، درد بخش تحتانی شکم یا درد لگن و یا توده‌های لگنی به هنگام اتساع لوله‌ها با اگزودا یا دبری‌های التهابی شوند.

نکته: چسبیدن لوله به تخمدان و بافت‌های لیگامانی مجاور سبب ایجاد آبسهٔ لوله‌ای ـ تخمدانی و یا به هنگام فروکش عفونت، منجر به ایجاد کمپلکس لوله‌ای ـ تخمدانی می‌شود.

■ تومورها: آدنوکارسینوم‌های اولیهٔ لولهٔ فالوپ، پاپیلاری سروزی یا آندومتریویید هستند و شیوع آنها در زنان دارای جهش‌های BRCA افزایش می‌یابد.

نکته: به علت دسترسی لومن و فیمبریای لولهٔ فالوپ به حفرهٔ پریتوئن، کارسینوم‌های آن، اغلب امنتوم و فضای پریتوئن را درگیر می‌کنند.

بیماری‌های تخمدان

در آمریکا، کارسینوم‌های تخمدان نسبت به مجموع کارسینوم‌های سرویکس و جسم رحم، منجر به مرگ و میر بیشتری می‌شوند. شیوع این کارسینوم‌ها کم است ولی کشندگی بالایی دارند (به علت «رشد خاموش») و به همین علت بسیار خطرناک‌اند.

■ کیست‌های فولیکولی و جسم زرد در تخمدان: کیست‌های تخمدان به علت شیوع زیاد، تقریباً به عنوان وضعیت‌های فیزیولوژیک محسوب می‌شوند. این کیست‌ها اغلب متعدد و دقیقاً در زیر پوشش سروزی تخمدان دیده می‌شوند. اندازهٔ آنها کوچک (۱/۵-۱ سانتی‌متر) بوده و پر از مایع سروزی شفاف هستند. کیست‌های بزرگ ممکن است پاره شده و سبب خونریزی اینتراپریتونئال و علایم شکم حاد شوند.

■ تخمدان پلی‌کیستیک (PCO): الیگومنوره، هیرسوتیسم، نازایی و گاهاً چاقی در خانم‌های جوان و عموماً در دختران بعد از قاعدگی که در اثر تولید بیش از اندازهٔ استروژن‌ها و آندروژن‌ها (عمدتاً آندروژن‌ها) توسط فولیکول‌های کیستی متعدد در تخمدان‌ها ایجاد می‌شوند را بیماری تخمدان پلی‌کیستیک یا سندرم اشتین لونتال می‌نامند.

نکته: تخمدان‌ها، بزرگ شده به رنگ خاکستری مایل به سفید با سطح خارجی صاف و مملو از کیست‌های ساب کورتیکال می‌باشند.

● مورفولوژی: از نظر هیستولوژیک یک لایهٔ خارجی فیبروزهٔ ضخیم به نام فیبروز داربستی قشری در تخمدان دیده می‌شود که در زیر آن کیست‌های فراوانی وجود دارند. فقدان جسم زرد، به وضوح دیده می‌شود.

تومورهای تخمدان

بیشترین میزان تومورهای تخمدانی اولیه را نئوپلاسم‌های با منشأ اپیتلیوم سطحی، تشکیل می‌دهند (تومورهای اپیتلیال).

■ پاتوژنز: چند ریسک فاکتور برای سرطان تخمدان مشخص گردیده است. دو مورد از مهم‌ترین آنها عبارتند از: ۱ـ نولی‌پاریتی، ۲ـ سابقه فامیلی. مصرف درازمدت OCP تا اندازه‌ای خطر کانسر تخمدان را کم می‌نماید. قسمت عمده‌ای از کانسرهای تخمدانی ارثی با موتاسیون در ژن‌های BRCA یعنی BRCA1 و BRCA2 همراه هستند. با موتاسیون در این ژن‌ها ریسک ابتلا به هر دو سرطان تخمدان و پستان افزایش پیدا می‌کند.

نکته: خطر حاملین BRCA2 در مقایسه با BRCA1 کمتر است.

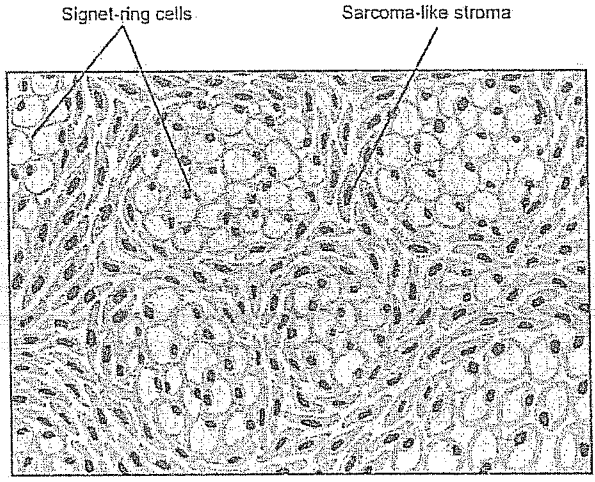
از آنجایی که موتاسیون در BRCA تنها در ۱۰ـ۸٪ کانسرهای اسپورادیک دیده می‌شود، احتمالاً علل مولکولی دیگری نیز برای کانسرهای تخمدان وجود دارد؛ به عنوان مثال ERBB2 در ۳۵٪ از سرطان‌های تخمدانی دیده شده و موجب پیش‌آگهی بد می‌شود. K-RAS در ۳۰٪ از تومورها و اغلب با سیست آدنوکارسینوم موسینی وجود دارد. مانند سایر سرطان‌ها، TP53 در تقریباً ۵۰٪ از سرطان‌های تخمدانی، موتاسیون یافته است.

■ تومورهای اپی‌تلیال ـ استرومایی سطحی: این نئوپلاسم‌ها از مزوتلیوم سلومیک پوشانندهٔ سطح تخمدان، منشأ می‌گیرند. تخمک‌گذاری و ایجاد اسکار منجر به تشکیل کیست‌های کوچکی می‌شود که ممکن است دچار متاپلازی و ترانسفورماسیون نئوپلاستیک به تومورهای اپی‌تلیومی شوند. این تومورها عبارتند از:

الف) تومورهای سروزی: این تومورها، شایع‌ترین تومورهای تخمدانی هستند. معمولاً ضایعات خوش خیم بین ۴۰-۳۰ سالگی و تومورهای سروزی بدخیم بین ۶۵-۴۵ سالگی دیده می‌شوند. ۶۰٪ از آنها خوش‌خیم، ۱۵٪ دارای قدرت بدخیمی پایین و ۲۵٪ بدخیم هستند.

● مورفولوژی: اغلب تومورهای سروزی ساختارهایی کیستیک، کروی تا بیضوی و بزرگ می‌باشند که ممکن است اندازهٔ آنها به ۳۰ تا ۴۰ سانتی‌متر برسد. ۲۵٪ از انواع خوش‌خیم آن دو طرفه می‌باشند. پوشش سروزی در نوع خوش‌خیم صاف و براق و در سیستادنوکارسینوم، بی‌نظمی‌های ندولر دیده می‌شود. کیست‌های کوچک ممکن است تک حفره‌ای باشند ولی کیست‌های بزرگ‌تر توسط تیغه‌های متعدد به چند حفره تقسیم شده‌اند و پر از مایع شفاف سروزی می‌باشند.

۱ ـ در تومورهای بدخیم اغلب برجستگی‌های پولیپی شکل یا پاپیلار به درون حفرات کیستی وجود دارد.



شکل ۵-۱۰. تومور کروکنبرگ تخمدان. به سلول‌های نگین انگشتری (Signet-ring cell) توجه کنید.

۲ ـ اجسام پساموما که مجموعه‌هایی از لایه‌های هم مرکز در رأس پاپیلاها هستند، به‌طور شایع در این تومورها مشاهده می‌شوند.

۳ ـ یک نوع میکروپاپیلر از تومورهای سروزی با پتانسیل بدخیمی کم وجود دارد که پروگنوز بدی دارد و احتمالاً از یک تومور سروزی با پتانسیل بدخیمی‌کم، حاصل می‌شود. در این تومورها، جهش‌های BRAF و K-RAS شایعند.

۴ ـ در مقایسه، کارسینوم‌های سروزی درجه بالا دارای جهش‌هایی در P53 و BRCA1 بوده و به طور تیپیک فاقد جهش‌های K-RAS و BRAF هستند.

۵ ـ انتشار به گره لنفی منطقه‌ای در این تومورها شایع است ولی متاستاز لنفاتیک یا هماتوژن دوردست نادر می‌باشد.

ب) تومورهای موسینی: این تومورها از اپیتلیوم مترشحه موسین و مشابه با مخاط آندوسرویکس تشکیل شده‌اند. این ضایعات کمتر از نوع سروزی دچار بدخیمی می‌شوند. ۸۰٪ از آنها خوش‌خیم، ۱۰٪ دارای قدرت بدخیمی پایین و بقیه بدخیم (سیستادنوکارسینوم) می‌باشند. ۵٪ از تومورهای خوش خیم و ۲۰٪ از موارد بدخیم دوطرفه‌اند.

● مورفولوژی: این تومورها بزرگتر از انواع سروزی بوده و اکثراً چند حفره‌ای و حاوی موسین می‌باشند. ایجاد پاپیلاهای برجسته، نفوذ به سروز و ایجاد مناطق توپر دلیل بر بدخیمی می‌باشد.

نکته : اجسام پساموما، برخلاف تومورهای سروزی، در این تومورها وجود ندارند.

این تومورها دارای سه نوع هیستولوژیک می‌باشند:

دو نوع اول غیرقابل تفکیک و شبیه به اندوسرویکس (مولرین) هستند و نوع سوم، نوع روده‌ای است. پارگی تومورهای موسینی می‌تواند منجر به رسوب موسین در پریتوئن شود ولی به طور تیپیک سبب رشد دراز مدت تومور در پریتوئن نخواهد شد.

نکته : کاشته شدن سلول‌های توموری موسینی در پریتوئن همراه با تولید مقادیر زیاد موسین را پسودومیگزوم پریتونئال می‌نامند.

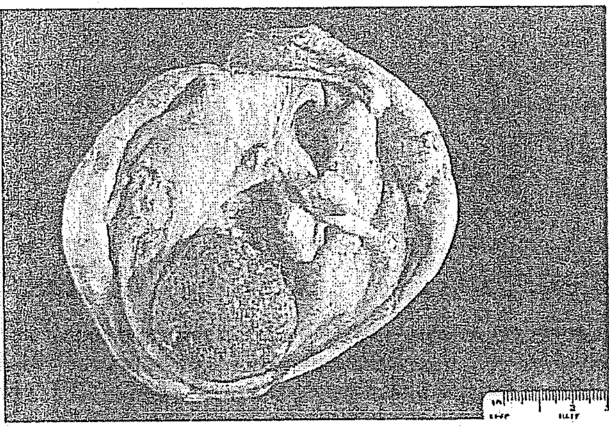
متاستاز تومور موسینی گوارشی به تخمدان‌ها (تومور کروکنبرگ) نیز می‌تواند یک تومور اولیهٔ تخمدان را تقلید کند و علایم حاکی از متاستاز عبارتند از:

۱) درگیری ۲ طرفهٔ تخمدان‌ها (شکل ۵-۱۰).

۲) انفیلتراسیون غدد کوچک و سلول‌های منفرد به استروما

۳) نکروز کثیف تومور[1] (نکروز همراه با دبری‌های سلولی)

نکته : پیش‌آگهی سیستادنوکارسینوم موسینی بهتر از نوع سروزی است.



شکل ۶-۱۰. تراتوم کیستیک (کیست درموئید). به توده‌ای از مو توجه نمائید.

ج) تومورهای آندومتریوئید: ممکن است کیستیک یا توپر باشند، اکثراً بدخیم بوده و پر از مایع شکلاتی رنگ می‌باشند. در ۳۰-۱۵٪ موارد همزمان با این تومورها کارسینوم آندومتری وجود دارد.

نکته : تومورهای آندومتروئید، اکثراً بدخیم می‌باشند.

نکته : مشابه سرطان آندومتر، کارسینوم‌های آندومتریوئید نیز موتاسیون‌هایی در ژن سرکوبگر PTEN دارند.

د) تومور برنر: یک تومور توپر، نادر و اغلب یکطرفه است که دارای استرومای فراوان و آشیانه‌هایی از اپیتلیوم ترانزیشنال مشابه دستگاه ادراری می‌باشد. این تومورها اغلب خوش‌خیم بوده و دارای کپسولی صاف به رنگ خاکستری مایل به سفید هستند که قطر آنها از چند سانتی‌متر تا حداکثر ۲۰ سانتی‌متر متغیر است.

مثال: تومورهای منشأ گرفته از پوشش سطحی تخمدان کلیه مناظر هیستولوژیک زیر را ممکن است نشان دهند بجز: (دستیاری ـ اسفند ۸۲)

الف) پوشش شبیه اپیتلیوم لوله‌های رحمی ب) اپیتلیوم شبیه آندوسرویکس

ج) پوشش شبیه مخاط مثانه د) پوست با مو و غدد سباسه

پاسخ: د

مثال: منشأ تومور Bernner در تخمدان‌ها از کدام یک از سلول‌های ذیل می‌باشد؟ (دستیاری ـ اردیبهشت ۸۴)

الف) Germ cells ب) Surface epithelium

ج) Stroma د) Hilus cells

پاسخ: ب

▣ سایر تومورهای تخمدان: مهمترین آنها تراتوم‌ها هستند.

● تراتوم‌ها: این تومورها از منشأ سلول‌های زایا (Germ cells) می‌باشند. هرچه سن ابتلا پایین‌تر باشد احتمال بدخیمی آنها بیشتر است ولی در مجموع ۹۰٪ آنها خوش‌خیم می‌باشند.

۱ ـ تراتوم کیستیک خوش‌خیم: تقریباً در تمام تراتوم‌های کیستیک خوش‌خیم (بالغ) تمایز اکتودرمی ژرم سل‌ها مشاهده می‌گردد و معمولاً سبب ایجاد یک کیست پوشیده از اپیدرم و حاوی ضمایم آدنکسی می‌شوند که کیست درموئید نام دارد.

نکته : ۹۰٪ آنها یکطرفه و اغلب در سمت راست ایجاد می‌گردند و در سطح برش اغلب پر از ترشحات سباسه و کلافه‌های مو و گاه دندان می‌باشند (شکل ۶-۱۰).

نکته : در ۱٪ موارد این تومورها دچار تغییر بدخیمی (معمولاً SCC) می‌شوند.

۲ ـ تراتوم‌های بدخیم نابالغ: معمولاً در حدود ۱۸ سالگی بروز کرده و حجیم و توپر می‌باشند. از نظر میکروسکوپی نمای مشخص کنندهٔ آنها شامل

1- Dirty necrosis of the tumor

جدول ۲-۱۰. نئوپلاسم‌های تخمدان

	حداکثر بروز	مکان معمول	ویژگی‌های مورفولوژیک	رفتار
با منشأ ژرم سل				
▫ دیس ژرمینوم	دهه‌های ۳-۲ همراه با دیس ژنزی گناد	۹۰-۸۰٪ یک طرفه	معادل سمینوم بیضه، توده‌های خاکستری Solid، کوچک تا بزرگ، صفحات یا طناب‌هایی از سلول‌های شفاف بزرگ که توسط رگه‌های فیبری اندک جدا شده‌اند. استروما ممکن است حاوی لنفوسیت و گاهاً گرانولوم باشد.	همگی بدخیم هستند ولی فقط ⅓ آنها مهاجم هستند و گسترش می‌یابند. همگی به رادیاسیون حساس می‌باشند و تا ۸۰٪ موارد کاملاً رفع می‌شوند.
▫ کوریوکارسینوم	سه دههٔ اول زندگی	یک طرفه	مشابه تومور جفتی. اغلب کانون‌های هموراژیک کوچک همراه با ۲ نوع اپی‌تلیوم وجود دارد: سیتوتروفوبلاستی و سن‌سیتیوتروفوبلاستی	به طور زودرس و گسترده، متاستاز می‌دهد. ممکن است کانون اولیه از بین برود و تنها «ردپا» به جا گذارد. در مقایسه با تومورهای جفتی، تومورهای اولیهٔ تخمدان به شیمی‌درمانی مقاوم می‌باشند.
تومورهای طناب جنسی				
▫ سلول تکا - گرانولوزا	اغلب پس از یائسگی ولی در هر سنی رخ می‌دهد.	یک طرفه	کوچک یا بزرگ و خاکستری مایل به زرد (دارای فضاهای کیستیک) می‌باشد. از مخلوطی از سلول‌های گرانولوزای مکعبی به شکل طناب، صفحه یا رگه و سلول‌های تکای پر از لیپید چاق یا دوکی تشکیل شده است. ممکن است عناصر گرانولوزا، ویژگی‌های فولیکول‌های تخمدانی را به صورت اجسام Call-Exner نشان دهند.	ممکن است مقادیر زیادی استروژن (از عناصر تکایی) آزاد کنند و سبب تحریک کارسینوم آندومتر یا پستان شوند. ممکن است بخش گرانولوزا، بدخیم باشد (۲۵-۵٪).
▫ تکوم - فیبروم	هر سنی	یک طرفه	از سلول‌های فیبری خاکستری تا سلول‌های تکای چاق (پر از لیپید) زرد رنگ متغیرند.	بیشتر آنها هورمون تولید نمی‌کنند. برخی، استروژن آزاد می‌کنند. حدوداً ۴۰٪ آنها به دلایل نامعلوم، سبب آسیت و هیدروتوراکس (سندرم Meigs) می‌شوند. بدخیمی، نادر است.
▫ سلول سرتولی - لیدیگ	تمام سنین	یک طرفه	معمولاً کوچک، خاکستری تا زرد - قهوه‌ای و Solid. سبب تکرار تکامل بیضه با توبول‌ها یا طناب‌ها و سلول‌های سرتولی صورتی چاق می‌شوند.	بسیاری از آن‌ها سبب ایجاد صفات مردانه یا از بین رفتن زنانگی می‌شوند. بدخیمی، نادر است.
▫ متاستاز به تخمدان	افراد مسن	اغلب دو طرفه	معمولاً توده‌های Solid خاکستری تا سفید به بزرگی ۲۰cm. سلول‌ها، طناب‌ها و غدد توموری آناپلاستیک در یک زمینهٔ فیبری گسترده‌اند. ممکن است سلول‌ها از نوع حلقهٔ انگشتری مترشحهٔ موسین باشند.	منشأ اولیه تومورها، گوارشی (تومورهای کروکنبرگ)، پستان و ریه می‌باشند.

مناطق مختلف نابالغ یا با تمایز ضعیف غضروفی، استخوانی، عضلانی یا عصبی می‌باشد.

نکته: تومورهای دارای تمایز نورواپیتلیال، مهاجم‌تر بوده و به‌طور گسترده متاستاز می‌دهند.

۳ - استرومای تخمدانی: گواتر تخمدان (Struma ovari) نوعی **تراتوم اختصاصی** است که از بافت بالغ تیروئید تشکیل شده و می‌تواند سبب **هیپرتیروئیدیسم** نیز شود.

مثال: در بررسی سونوگرافی خانمی ۴۸ ساله با خونریزی غیرطبیعی رحمی، علاوه بر افزایش ضخامت آندومتر، توده‌ای در تخمدان راست تشخیص داده می‌شود. به احتمال زیاد این توده عبارتست از: (پرانترنی - شهریور ۸۴)

الف) کارسینوم سروزی
ب) کیست موسینی
ج) تومور گرانولوزا
د) کیست درموئید

پاسخ: ج

مثال: خانم ۵۷ ساله مبتلا به تومور سلول گرانولوزای تخمدان به علت خونریزی غیرطبیعی رحمی به درمانگاه زنان مراجعه می‌نماید. از بیمار کورتاژ تشخیصی به عمل آمده و سپس بیمار تحت هیسترکتومی و سالپنژواووفورکتومی دوطرفه قرار می‌گیرد. وجود کدام یک از یافته‌های زیر در بررسی رحم بیمار محتمل‌تر است؟ (پرانترنی - اسفند ۸۴)

الف) هیپرپلازی آندومتر
ب) آتروفی آندومتر
ج) لیومیوم زیرمخاطی
د) لیومیوسارکوم

پاسخ: الف

توضیح: با توجه به جدول ۲-۱۰

مثال: در خانم ۴۵ ساله‌ای با هیپرپلازی شدید آندومتر و وجود توده یک طرفه تخمدان، محتمل‌ترین ضایعه هیستولوژیک کدام است؟ (دستیاری - اسفند ۸۴)

الف) تراتوم نابالغ تخمدان
ب) کارسینوم آندومتریوئید تخمدان
ج) تومور سلول گرانولوزا - تکا
د) تومور کروکنبرگ

پاسخ: ج

مثال: بیمار ظاهراً دختر سیزده‌ساله‌ای است که با توده لگنی مراجعه نموده است. در بررسی به عمل آمده مشخص شد وی دچار دیس‌ژنزی گونادال می‌باشد. در بررسی هیستوپاتولوژی، توده لگنی دارای سلول‌های بزرگ وزیکولر با سیتوپلاسم

روشن، حدود مشخص با هستک واضح است که به صورت دستجات سن‌سی‌شیال قرار گرفته‌اند و لابلای آنها سلول‌های التهابی لنفوسیت مشاهده می‌گردند، کدام یک از تشخیص‌های زیر مطرح می‌باشد؟ (دستیاری - بهمن ۷۹)

الف) تومور سینوس اندودرمی ب) تراتوم نابالغ

ج) دیس‌ژرمینوم د) تومور برنر

پاسخ: ج

توضیح: با توجه به جدول ۲-۱۰

مثال: در بررسی میکروسکوپی تودهٔ تخمدان دختر ۱۵ ساله‌ای مناطق کیستیک حاوی ترشحات سباسه و مناطقی از بافت پوست و پوشش تنفسی مشاهده می‌شود. در قسمت‌هایی نکروز وجود دارد و به صورت پراکنده کانون‌هایی از تمایز نوروآپی‌تلیال اولیه دیده می‌شود. کدامیک از تشخیص‌های زیر بیشتر مطرح است؟ (دستیاری - بهمن ۸۸ - باطل شد)

الف) تومور کروکنبرگ ب) تراتوم نابالغ

ج) کیست درموئید د) کارسینوم رویانی

پاسخ: ب

بیماری‌های دوران حاملگی

▫ **حاملگی اکتوپیک (EP):** حاملگی اکتوپیک (EP) به کاشته شدن تخمک لقاح یافته در جایی به غیر از محل طبیعی خود در رحم، گفته می‌شود. شایع‌ترین محل آن لوله‌های فالوپ می‌باشد (۹۰٪ موارد) و مناطق دیگر عبارتند از: تخمدان، حفرهٔ شکمی و قسمت داخل رحمی لوله‌ها (حاملگی بینابینی). هر عاملی که سبب کندی حرکت تخمک در مسیر خود از لوله‌ها به رحم شود می‌تواند باعث EP گردد.

⊙ **مورفولوژی:** حاملگی لوله‌ای ممکن است سبب هماتوسالپنکس و خونریزی اینتراپریتونئال شود. تشخیص هیستولوژیک براساس مشاهدهٔ پرزهای جفتی یا ندرتاً رویان صورت می‌گیرد.

▫ **مول هیداتیفرم (کامل و ناقص):** مول هیداتیفرم تیپیک یک تودهٔ بزرگ از پرزهای کوریونی ادماتو و گاه کیستیک و متسع می‌باشد که به صورت ساختارهای انگوری شکل ظاهر می‌گردند. در نوع کامل، آمبریوژنز ایجاد نشده و اجزاء جنینی مشاهده نمی‌شوند، تمام پرزهای کوریونی غیرطبیعی و سلول‌های اپیتلیال کوریونی، دیپلوئید (XX، ۴۶ یا با شیوع کمتر XY، ۴۶) می‌باشند. در نوع ناقص (پارشیال) قسمت‌هایی از بافت جنینی دیده می‌شود و بعضی از پرزهای کوریونی طبیعی و معمولاً همیشه تریپلوئید (XXY، ۶۹) می‌باشد.

نکته: هر دو نوع حاصل لقاح غیرطبیعی هستند. در مول کامل یک تخمک خالی با دو اسپرم و در مول ناقص یک تخمک طبیعی با دو اسپرم لقاح می‌یابد.

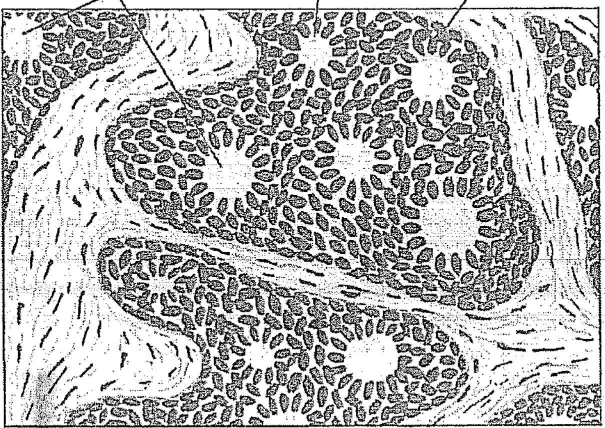
نکته: شایع‌ترین زمان ایجاد مول قبل از ۲۰ سالگی و بعد از ۴۰ سالگی می‌باشد و از نظر بالینی با بزرگی رحم نسبت به سن حاملگی، ۱۴-۱۲ هفته بعد از لقاح مشخص می‌شوند.

⊙ **مورفولوژی:** در زمان کشف معمولاً حفره رحم پر از توده‌ای شکننده و ظریف با ساختار کیستی ترانسلوسنت و دیوارهٔ نازک می‌باشد. از نظر میکروسکوپی در مول کامل تورم هیدروپیک پرزهای کوریونی و فقدان عروق پرزی دیده می‌شود. محور پرزها از استرومای ادماتو و میگزوماتو تشکیل شده و اپیتلیوم کوریونی، درجاتی از پرولیفراسیون سیتوتروفوبلاست و سن‌سیتوتروفوبلاست را نشان می‌دهد (شکل ۸-۱۰).

نکته: در مول ناقص ادم در بخشی از پرزها دیده شده و پرولیفراسیون تروفوبلاستی، کانونی و خفیف است.

پرزهای مول ناقص، حاشیه‌ای دوکپه‌ای[1] و نامنظم دارند. در بیشتر موارد مول ناقص شواهدی از رویان یا جنین وجود دارد که ممکن است به صورت گلبول‌های قرمز جنینی در پرزهای جفتی و یا در برخی موارد به شکل یک جنین کامل باشد که علی‌رغم تریپلوئید بودن کاریوتیپ، از نظر مورفولوژیک، ظاهری تقریباً طبیعی دارد.

نکته: ۹۰-۸۰٪ مول‌ها پس از کورتاژ کامل، خوش‌خیم باقی می‌مانند؛ ۱۰٪ مول‌های کامل، تهاجمی می‌شوند، لیکن تنها ۳-۲٪ به کوریوکارسینوم تبدیل می‌شوند.



شکل ۷-۱۰. گرانولوزا سل تومور. به Call-Exner bodies توجه کنید.

مثال: خانمی ۳۰ ساله با خونریزی واژینال مراجعه نموده است. βHCG بیمار بالا بوده ولی در سونوگرافی جنین مشاهده نشده است. در بررسی میکروسکوپی نمونه کورتاژ محتویات رحم، تورم منتشر پرزها و تزاید سلول‌های تروفوبلاستی به صورت منتشر دور تا دور پرزها به همراه آتیپی متوسط سلولی مشاهده می‌شود. کدام تشخیص مناسب‌تر است؟ (پرانترنی - اسفند ۸۹)

الف) تومور تروفوبلاستیک جایگاه جفت ب) مول کامل

ج) مول ناقص د) کوریوکارسینوم

پاسخ: ب

▫ **مول مهاجم:** حد واسط مول خوش‌خیم و کوریوکارسینوم بوده و حاوی پرزهای هیدروپیک می‌باشد که به‌طور عمقی به جدار رحم نفوذ کرده و سبب پارگی و گاه خونریزی خطرناک می‌شوند.

⊙ **مورفولوژی:** از نظر میکروسکوپی اپیتلیوم پرزها دچار تغییرات هیپرپلاستیک و آتیپی و تکثیر اجزای مکعبی و سن‌سیشیال می‌باشد.

نکته: پرزهای هیدروپیک ممکن است به ریه‌ها یا مغز آمبولیزه شوند، ولی متاستاز حقیقی وجود ندارد.

▫ **کوریوکارسینوم:** این تومور بدخیم به شدت مهاجم از اپیتلیوم کوریونی حاملگی یا با شیوع کمتر از سلول‌های چندظرفیتی درون گنادها یا محل دیگر نشأت می‌گیرد.

نکته: در نیمی از موارد کوریوکارسینوم بدنبال یک مول هیداتیفرم کامل رخ داده و در $\frac{1}{4}$ موارد بعد از یک سقط بوجود می‌آیند و بیشتر موارد دیگر متعاقب حاملگی‌های طبیعی بوجود می‌آیند.

غالباً این تومورها در پی ظاهرشدن یک ترشح خونی و قهوه‌ای رنگ کشف شده که با افزایش میزان hCG خصوصاً ساب‌یونیت β در خون و ادرار و بزرگ‌نشدن رحم به میزان کافی (مشابه وضعیت مول) همراه هستند. در کوریوکارسینوم سطح hCG از مول بسیار بالاتر است.

⊙ **مورفولوژی:** از لحاظ مورفولوژی کوریوکارسینوم، عموماً به شکل تودهٔ نکروز شده و به شدت خونریزی‌دهنده در رحم ظاهر می‌شود. برعکس مول هیداتیفرم و مهاجم، پرزهای کوریونی تشکیل نشده و در عوض به صورت خالص اپیتلیومی و محتوی سیتوتروفوبلاست و سن‌سیتوتروفوبلاست مکعبی آناپلاستیک می‌باشد.

نکته: این نئوپلاسم‌ها در هنگام کشف معمولاً دچار انتشار هماتوژن به ریه‌ها (۵۰٪)، واژن (۴۰-۳۰٪)، مغز، کبد و کلیه‌ها شده‌اند.

1- Irregular scalloped margin

نکته : پاسخ این نئوپلاسم‌ها به شیمی‌درمانی بسیار خوب و تقریباً ۱۰۰٪ است ولی پاسخ کوریوکارسینوم‌های برخاسته از گنادها (تخمدان یا بیضه) به شیمی‌درمانی نسبتاً ضعیف می‌باشد.

مثال: کوریوکارسینوم بیشتر بعد از کدامیک از موارد زیر ایجاد می‌شود؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۱)

الف) مول ناقص　　ب) مول کامل
ج) سقط ناقص　　د) حاملگی طبیعی

پاسخ: ب

■ **تومورهای تروفوبلاستیک محل جفت:** این تومورهای ناشایع دیپلوئید و اغلب با کاریوتیپ XX می‌باشند. این تومورها چند ماه بعد از یک حاملگی ایجاد می‌شوند. در این تومورها سطح hCG فقط به میزان اندکی بالا می‌رود. حساسیت این تومور نسبت به شیمی‌درمانی از سایر تومورهای تروفوبلاستیک کمتر است.

■ **پره‌اکلامپسی ـ اکلامپسی (توکسمی حاملگی):** افزایش فشار خون به همراه پروتئینوری و ادم در سه ماهه سوم حاملگی را پره‌اکلامپسی می‌نامند که اکثراً در اولین حاملگی زنان مسن‌تر از ۳۵ سال دیده می‌شود. در موارد شدید، ممکن است تشنج نیز ایجاد شود که در این صورت **اکلامپسی** نامیده می‌شود. اکلامپسی می‌تواند سبب DIC شود و بالقوه کشنده باشد. **عامل زمینه‌ساز اصلی در این موارد ناکافی بودن خونرسانی مادری به جفت، ثانویه به تکامل ناکامل شریان‌های اسپیرال رحمی ـ جفتی می‌باشد.** در پره‌اکلامپسی و اکلامپسی دیواره‌های عضلانی ـ الاستیک عروق به همان صورت قبل از حاملگی باقی می‌مانند و **مجاری عروقی باریک** خواهند بود.

نکته : تغییرات زیر در پره‌اکلامپسی و اکلامپسی ممکن است رخ دهند: ۱ـ کاهش خونرسانی جفت، ۲ـ کاهش آزادشدن مواد متسع‌کننده عروقی و ۳ـ ایجاد مواد ترومبوپلاستیک

تغییرات جفتی در این موارد عبارتند از:

۱ ـ انفارکت که در حاملگی طبیعی نیز وجود دارد؛ در این موارد شدیدتر و بیشتر است (در $\frac{1}{3}$ موارد).

۲ ـ خونریزی‌های پشت جفتی (حداکثر در ۱۵٪ موارد).

۳ ـ پرزهای جفتی دچار ادم، هیپوواسکولاریته و افزایش تولید گره‌های اپیتلیومی سن‌سیشیال می‌شوند (پیری زودرس جفت).

۴ ـ آترоз حاد در اکلامپسی پیشرفته وجود دارد که با ضخیم شدن و نکروز فیبرینویید دیوارهٔ عروق و تجمع کانونی ماکروفاژهای حاوی چربی مشخص می‌گردد.

نکته : در صورت درگیری شدید، **نکروز کورتکس کلیه** رخ می‌دهد.

مثال: همهٔ موارد زیر در مورد اکلامپسی صحیح‌اند، **بجز:** (پرانترنی ـ شهریور ۸۲)

الف) ممکن است نکروز دوطرفه قشر کلیه ایجاد شود.

ب) در مراحل پیشرفته اکلامپسی، آترоз (Atherosis) حاد به وجود می‌آید.

ج) مواد ترومبوپلاستیک به وسیله جفت ایسکمیک تولید می‌شود.

د) در اکثر بیماران خونریزی‌های پشت جفتی ایجاد می‌شود.

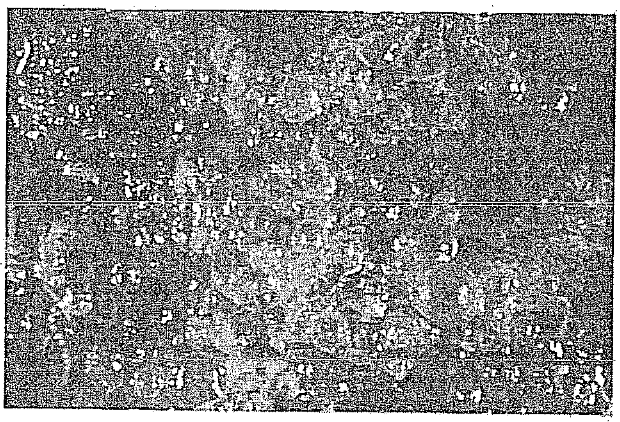
پاسخ: د

بیماری‌های پستان

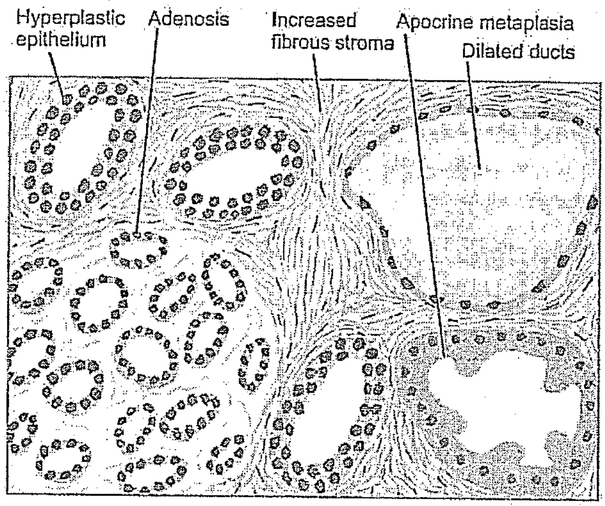
■ **تغییرات فیبروکیستیک:** شامل تغییراتی در پستان یک زن می‌شود که از موارد کاملاً بدون خطر تا الگوهایی همراه با افزایش ریسک ایجاد کارسینوم در تغییر است. برخی از این تغییرات، با **توده‌ای قابل لمس** همراهند. **درمان با استروژن و مصرف OCP میزان بروز این تغییرات را افزایش نمی‌دهد و حتی OCPها ممکن است سبب کاهش این تغییرات شوند** (شکل ۹-۱۰).

تغییرات فیبروکیستیک به دو گروه تقسیم می‌شوند:

● **تغییرات غیرپرولیفراتیو:** تغییرات غیرپرولیفراتیو شایع‌ترین شکل تغییرات فیبروکیستیک می‌باشند که **با افزایش استرومای فیبرو و اتساع مجاری و تشکیل کیست** مشخص می‌گردند. تغییرات غیرپرولیفراتیو اغلب **چند کانونی و دوطرفه** بوده و قطر کیست‌ها از ۵-۱ سانتی‌متر متغیر بوده و قهوه‌ای تا آبی رنگ (کیست‌هایی با گنبد کبود) و پر از مایع کدر و سروزی می‌باشند.



شکل ۸-۱۰. مول هیداتیفرم تخلیه شده از رحم. نمای دانه انگوری ضایعه کاملاً واضح است.



شکل ۹-۱۰. تغییر فیبروکیستیک در پستان

اغلب کیست‌ها با سلول‌های بزرگ چند ضلعی دارای سیتوپلاسم گرانولار فراوان و هسته‌های پررنگ، گرد و کوچک پوشیده می‌شوند که **متاپلازی آپوکرین** نامیده می‌شود و خوش‌خیم می‌باشد.

● **تغییرات پرولیفراتیو:** تغییرات پرولیفراتیو شامل دو گروه **هیپرپلازی اپیتلیومی و آدنوز اسکلروزان** می‌باشد.

۱ ـ **هیپرپلازی اپی‌تلیال:** در **هیپرپلازی اپیتلیومی** ممکن است مجاری، داکتول‌ها یا لبول‌ها پر از سلول‌های مکعبی منظم باشند که در درون آنها الگوهایی از **غدد کوچک** مشاهده شود (Fenestrntion) و گاه زواید پاپیلار کوچک و متعدد به درون مجاری برجسته می‌شوند (پاپیلوماتوز داکتال) و در بعضی موارد سلول‌های هیپرپلاستیک، مونومورف شده و الگوهای ساختاری پیچیده‌ای (کمپلکس) به وجود می‌آورند. به طور خلاصه این تغییرات زمینه‌ساز کارسینوم In situ می‌گردند (هیپرپلازی آتیپیک).

نکته : **هیپرپلازی لبولی آتیپیک** که دارای سلول‌های آتیپیک مشابه کارسینوم in situ می‌باشد و تنها ۵۰٪ از واحدهای مجاری انتهایی را پر یا گشاد می‌کنند، سبب **افزایش خطر بروز کارسینوم مهاجم** می‌شود.

۲ ـ **آدنوز اسکلروزان:** آدنوز اسکلروزان ممکن است از نظر بالینی و مورفولوژیک مشابه کارسینوم باشد، **در این ضایعه فیبروز داخل لبولی و تکثیر داکتول‌ها و آسینوس‌های کوچک دیده می‌شوند و ضایعه قوامی لاستیکی و سفت دارد. این ضایعه به میزان کمی خطر سرطان را بالا می‌برد.**

از نظر میکروسکوپی در **آدنوز اسکلروزان** تکثیر سلول‌های اپیتلیال و میواپیتلیال در مجاری کوچک و داکتول‌ها دیده می‌شود که سبب ایجاد یک الگوی غده‌ای کوچک در درون یک استرومای فیبرو می‌شوند.

نکته: بیشترین یافته در بین خانم‌هایی که به علت «توده» آشکار پستانی به پزشکان مراجعه می‌کنند **تغییرات فیبروکیستیک** می‌باشد.

■ **رابطه تغییرات فیبروکیستیک با کانسر پستان:** نظرات در این رابطه متناقضند. با توجه به رابطهٔ الگوهای گوناگون تغییرات فیبروکیستیک و کانسر، موارد زیر قابل تذکر است:

۱ ـ تغییراتی که ریسک کارسینوم پستان را افزایش نداده یا خیلی کم افزایش می‌دهند: فیبروز، تغییرات کیستیک (میکروسکوپی یا ماکروسکوپی)، متاپلازی آپوکرین، آدنوز اسکلروزان و هیپرپلازی خفیف.

۲ ـ افزایش خطر کم (۱/۵ تا ۲ برابر): هیپرپلازی متوسط تا شدید، پاپیلوماتوز داکتال، آدنوز اسکلروزان، فیبرو آدنوم، بیماری پرولیفراتیو پستان و سابقه خانوادگی کانسر پستان.

۳ ـ افزایش خطر به میزان خیلی زیاد (۵ برابر): هیپرپلازی آتیپیک، داکتولی یا لبولی همراه با گرفتاری مجرا (۱۵٪ موارد)

نکته: سابقهٔ خانوادگی سرطان، ریسک ایجاد سرطان را در تمام گروه‌ها افزایش می‌دهد.

مثال: در کدام یک از ضایعات زیر شانس ابتلا به کانسر پستان بیشتر است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۲)

الف) Fibrosis
ب) Apocrine metaplasia
ج) Sclerosing Adenosis
د) Ductal papillomatosis

پاسخ: د

مثال: در بررسی میکروسکوپی توده خارج شده از پستان خانم ۳۵ ساله، مجاری پستانی متسع که توسط سلول‌های مکعبی پوشیده شده‌اند و در برخی کانون‌ها متاپلازی آپوکرین دارند، دیده می‌شود. محتمل‌ترین تشخیص میکروسکوپی کدام است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۵)

الف) فیبروآدنوما
ب) نکروز چربی
ج) پاپیلوما
د) بیماری فیبروکیستیک

پاسخ: د

مثال: احتمال بروز سرطان پستان در کدام یک از ضایعات ذیل بیشتر است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۶)

الف) Atypical Lobular Hyperplasia
ب) Fibrocystic Change with Apocrine Metaplasia
ج) Sclerosing Adenosis
د) Fibroadenoma

پاسخ: الف

مثال: در بررسی میکروسکوپی توده خارج شده از پستان خانمی ۳۵ ساله، مجاری پستانی متسع که توسط سلول‌های مکعبی تا استوانه‌ای مفروش شده‌اند و در بعضی کانون‌ها سلول‌های سیتوپلاسم صورتی قابل توجه پیدا کرده‌اند (متاپلازی آپوکرین) مشاهده می‌گردد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۷)

الف) فیبروآدنوما
ب) بیماری فیبروکیستیک
ج) کارسینوم مهاجم
د) پاپیلوم مجرایی

پاسخ: ب

تومورهای پستان

■ **فیبروآدنوم:** شایع‌ترین تومور خوش‌خیم در پستان زنان می‌باشد. احتمالاً افزایش استروژن در ایجاد آن نقش دارد. فیبروآدنوم معمولاً در زنان جوان (دههٔ سوم زندگی) ایجاد شده و اغلب فاقد خطر بدخیمی می‌باشد. این ضایعه به صورت یک ندول منفرد، مشخص، متحرک و دارای کپسول با قطر **۱ تا ۱۰ سانتی‌متر** ظاهر می‌گردد.

از نظر مورفولوژیک توده‌هایی سفت به رنگ زرد مایل به سفید با مناطق نرم‌تر و صورتی‌رنگ می‌باشند که در بررسی میکروسکوپی از یک استرومای فیبروبلاستی شل حاوی فضاهای شبه مجرایی پوشیده شده از اپیتلیوم تشکیل شده‌اند.

نکته: فیبروآدنوم‌ها از نظر بالینی توده‌هایی منفرد و متحرک می‌باشند که در انتهای سیکل قاعدگی و در طی حاملگی بزرگ شده و بعد از یائسگی، پسرفت می‌کنند.

یادآوری: فیبروآدنوم‌ها تقریباً هیچگاه بدخیم نمی‌گردند.

مثال: خانم ۲۰ ساله‌ای با توده پستان مراجعه کرده است در لمس دارای حدود مشخص و متحرک می‌باشد. پس از جراحی در برش توده قوام سفت و یکنواخت خاکستری دارد. از نظر میکروسکوپی دارای استرومای فراوان فیبروبلاستی شل بدون آتیپی در اطراف فضاهای اپی تلیال تحت فشار است. همه گزینه‌های زیر درباره تومور صادق است بجز: (دستیاری ـ اسفند ۸۲)

الف) شایع‌ترین تومور خوش‌خیم پستان در زنان را تشکیل می‌دهد
ب) اوج شروع سنی دهه سوم زندگی می‌باشد
ج) در دوران قاعدگی اندازه تومور افزایش پیدا می‌کند
د) تبدیل به بدخیمی در این تومور به طور شایع دیده می‌شود

پاسخ: د

مثال: در جراحی پستان خانمی ۳۴ ساله با توده متحرک پستان که در حین سیکل قاعدگی بزرگتر می‌شده، تودهٔ سفید رنگ با سطح مقطع سفید، خاکستری با حدود مشخص و اندازهٔ ۲/۵ سانتی‌متر بیرون آورده شده است. در ریزبینی، استرومای فیبروبلاستیک حاوی مجاری با اندازه و اشکال مختلف با غشای پایه دست نخورده مفروش از یک یا دو لایه سلول اپی‌تلیالی بدون آتیپی مشاهده می‌گردد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ مرداد ۸۸)

الف) اسکلروزینگ آدنوزیس
ب) فیبروآدنوم
ج) کارسینوم پستان
د) تغییرات فیبروکیستیک

پاسخ: ب

■ **تومور فیلودس:** از استرومای داخل لبولی نشأت می‌گیرند نه از فیبروآدنوم‌های قبلی و شیوع خیلی کمتری از فیبروآدنوم‌ها دارند. غالباً بزرگ بوده و موجب اتساع پستان می‌شوند و برخی از آنها لبوله و کیستیک می‌باشند. از آنجایی که در سطح برش به شکل شکاف‌ها و شیارهای برگی‌شکل هستند به آنها اصطلاحاً فیلودس گفته می‌شود.

نکته: تومور فیلودس معمولاً خوش‌خیم بوده اگرچه برخی از آنان ممکن است بدخیم شوند. بیشترین تغییر بدخیم، افزایش سلول‌های استروما به همراه آناپلازی و فعالیت میتوزی بالا است که با افزایش سریع در اندازه تومور و تهاجم به بافت پستانی مجاور همراه است.

مثال: خانم جوانی به علت بزرگ‌شدن قابل توجه پستان راست به پزشک مراجعه کرده است. در بررسی ماکروسکوپی تومور برداشته شده، سطح مقطع کرم خاکستری، کیستی و توپر با شکاف‌هایی دیده می‌شود. در بررسی میکروسکوپی در اطراف مجاری متسع، استرومای پرسلول با آناپلازی و میتوز دیده می‌شود. محتمل‌ترین تشخیص عبارت است از: (پرانترنی ـ اسفند ۸۶)

الف) کارسینوم لوبولر (Lobular Carcinoma)
ب) تومور فیلودس (Phyllodes Tumor)
ج) آنژیوسارکوم (Angiosarcoma)
د) کارسینوم مدولری (Medullary Carcinoma)

پاسخ: ب

■ **پاپیلوم داخل مجرایی:** از رشد پاپیلار نئوپلاستیک، در درون یک مجرا بوجود می‌آید. اکثراً منفرد بوده و در درون مجراها یا سینوس‌های شیری اصلی یافت می‌شوند. اشکال بالینی آنها به صورت زیر می‌باشد:

۱ـ ظهور ترشح سروزی یا خونی از نوک پستان، ۲ـ وجود یک تومور زیر آلوئولی کوچک به قطر چند میلی‌متر و ۳ـ ندرتاً کشیدگی نوک پستان.

از لحاظ مورفولوژی تومورها عموماً منفرد و با قطر کمتر از ۱ سانتیمتر می‌باشند و رشدی شاخه‌دار و ظریف در درون یک مجرای دیلاته یا کیست ایجاد می‌کنند. از نظر هیستولوژیک محتوی پاپیلاهای متعددی هستند که با سلول‌های اپیتلیومی مکعبی یا استوانه‌ای پوشیده می‌شوند. این سلول‌ها در دو لایه بوده که لایهٔ خارجی اپیتلیومی یک لایهٔ میواپیتلیومی را می‌پوشاند.

کارسینوم پستان

سرطان پستان بعد از سرطان ریه، دومین علت مرگ ناشی از سرطان می‌باشد.

◘ **ریسک فاکتورها:** شایع‌ترین ریسک فاکتورهای ایجاد سرطان پستان، عبارتند از:

۱ ـ توزیع جغرافیایی

۲ ـ سن: در سن کمتر از ۳۰ سال شایع نمی‌باشد ولی بعد از آن با افزایش سن، شیوع آن افزایش می‌یابد.

۳ ـ ژنتیک و سابقه خانوادگی: در ۱۰-۵٪ سرطان‌های پستان، **موتاسیون‌های ارثی** دیده می‌شود. اگر خانمی **قبل از یائسگی** مبتلا به سرطان پستان شود، کانسر **دوطرفه** باشد، با **کانسر تخمدان** همراه باشد و یا دارای **سابقه** فامیلی سرطان پستان باشد؛ احتمال اینکه حامل ژن مستعد کانسر پستان باشد بیشتر است. در ۵۰٪ از زنانی که کانسر پستان ارثی دارند موتاسیون‌هایی در ژن BRCA1 و $\frac{1}{3}$ موتاسیون‌هایی در BRCA2 دارند. این ژن‌ها به عنوان **مهارکننده تومور** عمل می‌کنند. سایر بیماری‌های ژنتیک کمتر شایع در رابطه با سرطان پستان عبارتند از: **الف) Li-Fraumeni syndrome:** (با موتاسیون TP53 همراه است) **ب) بیماری Cowden و ج) حاملین ژن آتاکسی تلانژکتازی.**

۴ ـ در معرض قرارگرفتن طولانی با استروژن اگزوژن: استفادهٔ نسبتاً کوتاه مدت از درمان هورمونی **با استروژن و پروژسترون ترکیبی**، **با افزایش خطر سرطان پستان، تشخیص در مرحلهٔ پیشرفته‌تر سرطان پستان و ماموگرام‌های غیرطبیعی بیشتر** همراه است. خطر درمان هورمونی از فواید آن بیشتر است.

۵ ـ OCP: موجب **افزایش** ریسک کانسر پستان می‌شود. به نظر می‌رسد **فرمولاسیون‌های جدیدتر** با مقادیر اندکی از ترکیب استروژن و پروژسترون، **بی‌خطر** باشند. براساس یک مطالعه این قرص‌ها حتی خطر سرطان پستان را در زنانی که آنها را به **مدت طولانی** مصرف نموده‌اند یا سابقهٔ فامیلی سرطان پستان دارند نیز، **افزایش نمی‌دهد.**

۶ ـ تابش اشعه یونیزان: تابش پرتوهای یونیزان به قفسه صدری خطر ابتلا به سرطان پستان را بالا می‌برد. فقط زنان اشعه گرفته **قبل از ۳۰ سالگی** دچار افزایش خطر سرطان پستان می‌شوند.

۷ ـ ریسک فاکتورهای کمتر ثابت شده: مثل **چاقی، الکل و رژیم غذایی پرچرب. چاقی** به عنوان یک ریسک فاکتور در زنان **پس از سن یائسگی** شناخته شده است.

◘ **پاتوژنز:** ۳ گروه از عواملی که به نظر می‌رسد در پاتوژنز سرطان پستان نقش داشته باشند، عبارتند از: **۱ـ تغییرات ژنتیک، ۲ـ فاکتورهای هورمونی، ۳ـ فاکتورهای محیطی.**

۱ ـ تغییرات ژنتیک: بروز بیش از اندازه پروتوانکوژن ERBB2 (EER2/NEU) در ۳۰٪ سرطان‌های پستان کشف گردیده است. بروز بیش از حد آن موجب **پیش‌آگهی بد** می‌شود.

۲ ـ عوامل هورمونی: افزایش استروژن‌های آندوژن یا به عبارت صحیح‌تر، **عدم تعادل هورمونی** نقش مهمی در ایجاد کانسر پستان دارد. **طولانی‌بودن دوره بارداری، نداشتن فرزند، سن بالا در هنگام تولد اولین فرزند** موجب افزایش در معرض قرارگیری به استروژن می‌شود.

۳ ـ فاکتورهای محیطی

◘ **مورفولوژی:** سرطان پستان، طرف چپ را اندکی بیشتر از پستان راست گرفتار می‌نماید. مناطق شایع تومورهای پستان به ترتیب عبارتند از: **۱ـ ربع فوقانی خارجی (۵۰٪)**، ۲ـ بخش مرکزی (۲۰٪)، ۳ـ ربع تحتانی خارجی (۱۰٪)، ۴ـ ربع فوقانی داخلی (۱۰٪)، ۵ـ ربع تحتانی داخلی (۱۰٪).

سرطان‌های پستان به دو دسته کلی تقسیم می‌شود. گروهی که به غشاء پایه نفوذ نمی‌کنند (غیرمهاجم) و دسته‌ای که به غشاء پایه نفوذ می‌کنند (مهاجم). این تقسیم‌بندی را می‌توان به صورت زیر کامل نمود:

A ـ غیرمهاجم: ۱ ـ کارسینوم مجرایی درجا (DCIS) و ۲ ـ کارسینوم لبولی درجا (LCIS).

B ـ کارسینوم مهاجم (اینفلتراتیو): ۱ ـ کارسینوم مجرایی مهاجم (بدون ویژگی خاص [NOS])، ۲ ـ کارسینوم لبولی مهاجم، ۳ ـ کارسینوم مدولری، ۴ ـ کارسینوم کلویید (موسینی)، ۵ ـ کارسینوم توبولی و ۶ـ سایر انواع.

◘ **کارسینوم غیرمهاجم (درجا) (شامل بیماری پاژه):** دو نوع کارسینوم پستان غیرتهاجمی وجود دارد: کارسینوم مجرایی درجا (DCIS) و کارسینوم لبولی درجا (LCIS) هر دو نوع تومور از **واحد مجرایی ـ لبولی انتهایی** منشأ می‌گیرند. هر دو تومور فوق توسط غشاء پایه محدود شده و به استروما و فضاهای لنفاوی و عروقی تهاجم نمی‌یابند.

۱ ـ کارسینوم مجرایی درجا (DCIS): در این نوع **نکروز** ممکن است وجود داشته باشد. **کلسیفیکاسیون** به طور شایع در DCIS مشاهده می‌گردد که به علت **کلسیفیه‌شدن بقایای نکروتیک یا ماده ترشحی** است. بروز DCIS کمتر از ۵٪ کانسرهای پستان در جمعیت غربال‌نشده تا حداکثر ۴۰٪ در جمعیت غربالگری‌شده با ماموگرافی می‌باشد.

نکته : هم اکنون DCIS به ندرت به شکل توده قابل لمس یا توده قابل مشاهده در رادیوگرافی تظاهر می‌یابد. اگر تشخیص به تأخیر بیفتد، ممکن است توده یا ترشح ایجاد کند.

نکته : در تومورهایی که تمایز بهتری دارند، سلول‌های تومور حاوی **گیرنده‌های استروژن و با شیوع کمتر گیرنده‌های پروژسترون** هستند.

نکته : زیرگروه کومدو (Comedo)، یک نوع DCIS است که توسط فضاهای متسع با مراکز نکروز وسیع مرکزی و سلول‌هایی با هسته‌های با درجات آتیپی بالا مشخص می‌گردد.

۲ ـ بیماری پاژه نوک پستان: با انتشار DCIS به **مجاری شیری و پوست مجاور نوک پستان**، بیماری پاژه ایجاد می‌گردد. تظاهر بالینی آن به شکل یک **اگزودای دلمه بسته (پوسته‌پوسته) یکطرفه در سطح نوک پستان و پوست آرئول** می‌باشد. در ۵۰٪ موارد، یک **کارسینوم مهاجم زمینه‌ای** نیز وجود دارد. پیش‌آگهی براساس **کارسینوم زمینه‌ای** می‌باشد.

۳ ـ کارسینوم لبولی درجا (LCIS): مشابه DCIS درجه پایین و برخلاف DCIS درجه بالا نمای **یکنواختی** دارد و سلول‌های آن مونومورف و دارای **هسته ظریف و گرد** هستند. **واکوئل‌های موسینی داخل سلولی (سلول‌های نگین انگشتری)** شایع هستند. LCIS تقریباً همواره یک یافته **تصادفی** است و برخلاف DCIS ایجاد **توده نمی‌کند و به ندرت همراه کلسیفیکاسیون می‌باشد.** $\frac{1}{3}$ زنانی که LCIS دارند، در نهایت دچار **کارسینوم مهاجم** می‌گردند. برخلاف DCIS، کارسینوم‌های مهاجم در هر دو پستان با شیوع یکسانی بروز می‌نماید.

نکته : LCIS هم یک نشانگر **افزایش خطر بروز سرطان پستان** در هر یک از پستان‌ها و هم یک پیش‌ساز مستقیم برای برخی از سرطان‌هاست.

◘ **کارسینوم مهاجم (ارتشاحی):** انواع کارسینوم‌های مهاجم در زیر آورده شده‌اند:

۱ ـ کارسینوم مجرایی مهاجم: این واژه برای تمام کارسینوم‌هایی که نمی‌توانند تحت یک گروه اختصاصی قرار گیرند استفاده می‌شود نام دیگر این کارسینوم، **کارسینوم‌های فاقد نوع اختصاصی (NOS)** می‌باشد. **شایع‌ترین نوع** سرطان پستان است و ۸۰-۷۰٪ موارد را شامل می‌شود. این نوع کانسر معمولاً با **DCIS** مرتبط می‌باشد، لیکن به ندرت با LCIS هم مرتبط است. بیشتر کارسینوم‌های مجرایی موجب **واکنش دسموپلاستیک** می‌شوند که جایگزین چربی طبیعی پستان شده (موجب ایجاد **تراکم در ماموگرافی** می‌گردد) و **توده سفت و قابل لمس** ایجاد می‌کند.

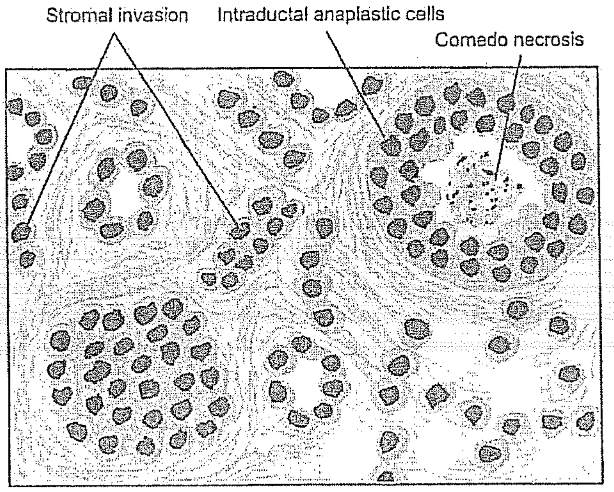
نکته : نمای میکروسکوپی تومور کاملاً **هتروژن** است و از تومورهایی که دارای **توبول** هستند تا تومورهایی که از صفحات **سلول‌های آناپلاستیک** تشکیل شده‌اند، متفاوت است. لبه‌های تومور غالباً **نامنظم** می‌باشد.

نکته : تهاجم به **فضای لنفاوی، عروقی یا در طول اعصاب** ممکن است مشاهده گردد (شکل ۱۰-۱۰).

نکته : کانسرهای پیشرفته ممکن است موجب **فرورفتگی پوست، عقب‌رفتگی نوک پستان و یا چسبندگی به جدار قفسه سینه** شوند.

نکته‌ای بسیار مهم : **در $\frac{2}{3}$ موارد این تومورها دارای گیرنده‌های استروژنی یا پروژسترونی هستند و در $\frac{1}{3}$ موارد ژن HER2/NEU را بیش از حد بیان می‌کنند.**

◘ **کارسینوم التهابی:** با یک پستان بزرگ شده، **متورم و اریتماتو و غالباً بدون یک توده قابل لمس** تظاهر می‌یابد. کارسینوم زمینه‌ای معمولاً از نوع



شکل ۱۰-۱۰. Infiltrating ductal carcinoma

غیراختصاصی می‌باشد و پارانشیم پستان را به صورت منتشر مورد تهاجم قرار می‌دهد. متعاقب **انسداد فضاهای لنفاتیک پوست پستان** علایم بالینی به وجود می‌آیند. به عبارت دیگر التهاب واقعی اندک بوده یا اصلاً وجود ندارد. پیش‌آگهی این تومور بسیار بد است (شکل ۱۱-۱۰).

● **کارسینوم لبولی مهاجم**: از سلول‌هایی شبیه به سلول‌های LCIS تشکیل یافته است. در $\frac{2}{3}$ موارد با LCIS مجاور در ارتباط هستند. سلول‌ها به شکل منفرد به داخل استروما تهاجم می‌کنند و اغلب به صورت طناب یا زنجیره قرار می‌گیرند. گاه سلول‌ها، آسینی‌ها یا مجاری را احاطه می‌کنند و طرحی شبیه به چشم گاو (Bull's eye) به وجود می‌آورند (شکل ۱۲-۱۰).

نکته‌ای بسیار مهم: سه ویژگی بسیار مهم در کارسینوم لبولی مهاجم عبارتند از:

۱ ـ کارسینوم‌های لبولی شایع‌تر از کارسینوم‌های مجرایی به مایع مغزی نخاعی، سطح سروزی، تخمدان، رحم و مغز استخوان متاستاز می‌دهند.

۲ ـ کارسینوم‌های لبولی همچنین به طور شایع‌تری چندمرکزی و دوطرفه هستند (۱۰ تا ۲۰٪).

۳ ـ تقریباً تمام این کارسینوم‌ها دارای رسپتورهای هورمونی هستند، لیکن بروز ژن HER2/NEU خیلی نادر یا اصلاً وجود ندارد.

۴ ـ این تومورها کمتر از ۲۰٪ تمام کارسینوم‌های پستان را شامل می‌گردد.

مثال: **در کدام یک از تومورهای بدخیم پستان، احتمال متاستاز به سیستم عصبی مرکزی و شناسایی سلول‌های توموران در مایع مغزی نخاعی بیشتر است؟**
(پرانترنی ـ اسفند ۸۷)

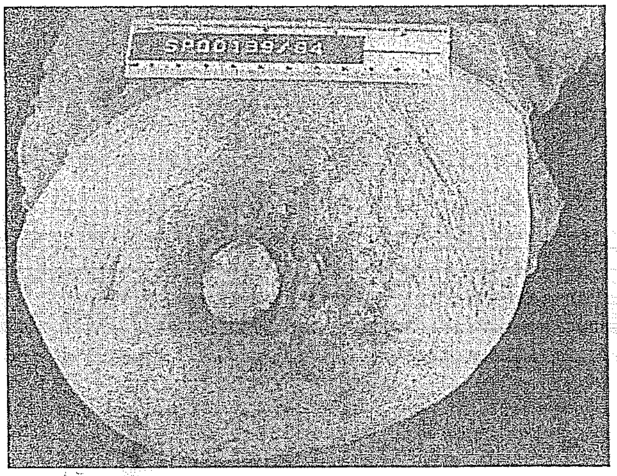
الف) کارسینوم لوبولار مهاجم
ب) کارسینوم توبولی
ج) کارسینوم داکتال مهاجم
د) کارسینوم موسینی

پاسخ: الف

مثال: **خانم ۴۵ ساله با توده‌های متعدد پستان و با قوام سفت تحت عمل جراحی قرار می‌گیرد. در مطالعه میکروسکوپی سلول‌های توموران هم شکل و هم اندازه و عمدتاً به صورت تکی و منفرد در استروما مشاهده می‌شوند. علاوه بر این انفیلتراسیون سلول‌های توموران در اطراف مجاری و ساختمان‌های آسینی طبیعی (Bull's eye pattern) قابل توجه است. در بررسی سیتولوژی مایع مغزی نخاعی (CSF) سلول‌های نئوپلاستیک مشابه وجود دارد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟**
(دستیاری ـ بهمن ۸۹)

الف) Invasive ductal carcinoma
ب) Medullary carcinoma
ج) Invasive lobular carcinoma
د) Mucinous carcinoma

پاسخ: ج



شکل ۱۱-۱۰. کانسر التهابی پستان

● **کارسینوم مدولری**: کمتر از ۱٪ کانسرهای پستان را شامل می‌شود و از نظر بالینی ممکن است با فیبروآدنوم اشتباه شود. همواره یک ارتشاح شدید لنفوپلاسماسیتی در این تومور مشاهده می‌گردد. DCIS یا وجود ندارد یا بسیار اندک است. این کارسینوم‌ها فاقد رسپتورهای هورمونی بوده و HER2/NEU را بیش از حد بیان نمی‌کنند.

مثال: **در بررسی میکروسکوپی تومور پستانی صفحات سلولی با مارژین‌های مشخص (Well circumscribed borders) متشکل از سلول‌های بزرگ آناپلاستیک دیده می‌شود. این یافته با کدام یک از کارسینوم‌های زیر تطابق بیشتری دارد؟**
(پرانترنی ـ اسفند ۸۵)

الف) Medullary Carcinoma
ب) Inflammatory Carcinoma
ج) Invasive Ductal Carcinoma
د) Invasive Lobular Carcinoma

پاسخ: الف

مثال: **در بررسی میکروسکوپی کارسینوم پستان، صفحات سلولی با حدود واضح متشکل از سلول‌های بزرگ آناپلاستیک دیده می‌شود که همراه با انفیلتراسیون لنفوپلاسموسیتیک می‌باشد. کدام یک از کارسینوم‌های زیر محتمل‌تر است؟**
(پرانترنی ـ شهریور ۸۶)

الف) داکتال
ب) لوبولر
ج) مدولری
د) التهابی

پاسخ: ج

● **کارسینوم کولوئید (موسینی)**: یک زیرگروه نادر است. سلول‌های این نوع کانسر مقادیر زیادی موکوس خارج سلولی به وجود می‌آورند. از نظر ماکروسکوپی این تومورها معمولاً نرم و ژلاتینی می‌باشند. اکثراً رسپتور هورمونی ایجاد می‌کنند و به ندرت HER2/NEU را بیان می‌کنند.

● **کارسینوم توبولی**: به ندرت به شکل توده قابل لمس تظاهر می‌یابد. معمولاً به صورت دانسیته نامنظم در ماموگرافی مشاهده می‌گردند. از نظر میکروسکوپی این کارسینوم از **توبول‌های کامل تمایزیافته به همراه هسته‌های درجه پایین** تشکیل یافته است. **متاستاز به غدد لنفاوی نادر بوده و پیش‌آگهی عالی است.**

نکته: تمام کارسینوم‌های توبولی دارای رسپتور هورمونی بوده؛ لیکن بیان بیش از حد HER2/NEU بسیار غیرشایع است.

◘ **مشخصات مشترک در تمام سرطان‌های مهاجم پستان**: مشخصات مشترک سرطان‌های پستان را می‌توان به صورت زیر دسته‌بندی نمود:

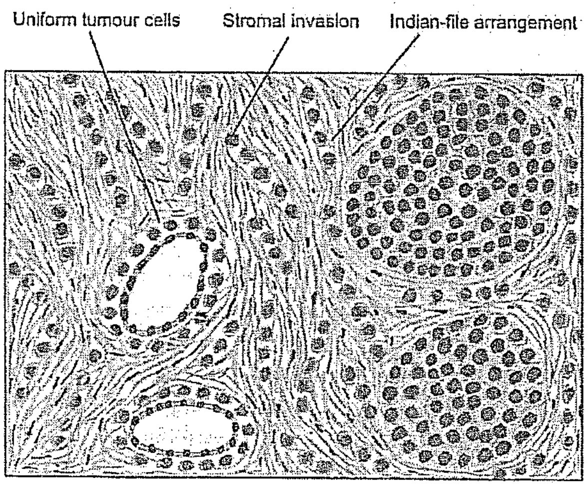
۱ ـ تمایل به چسبندگی به عضلات پکتورال یا فاشیای عمقی قفسه صدری

۲ ـ چسبندگی به پوست که با فرورفتگی و توکشیدگی پوست یا نوک پستان همراه است.

۳ ـ درگیری لنفاوی ممکن است باعث ادم لنفاوی موضعی شود. در این مرحله ممکن است تغییری به نام پوست پرتقال (Peaud's orange) ایجاد شود.

جدول ۳-۱۰. مرحله‌بندی (Staging) کانسر پستان

Stage 0	DCIS یا LCIS (بقای ۵ ساله: ۹۲٪)
Stage I	کارسینوم مهاجم ≤ ۲cm (شامل کارسینوم In-situ با تهاجم اندک)، فاقد درگیری غده لنفاوی (یا تنها متاستازهای <۰/۰۲cm) (بقای ۵ ساله: ۸۷٪)
Stage II	کارسینوم مهاجم ≤ ۵cm همراه با حداکثر ۳ غده لنفاوی درگیر در آگزیلا یا کارسینوم مهاجم >۵cm بدون درگیری غده لنفاوی (بقای ۵ ساله: ۷۵٪)
Stage III	کارسینوم مهاجم ≤ ۵cm همراه با ۴ یا تعداد بیشتری غده لنفاوی آگزیلاری درگیر؛ کارسینوم مهاجم >۵cm همراه با درگیری غده لنفاوی؛ کارسینوم مهاجم همراه با درگیری ۱۰ یا تعداد بیشتری غده لنفاوی؛ کارسینوم مهاجم همراه با درگیری غدد لنفاوی پستانی داخلی همان طرف؛ کارسینوم مهاجم همراه با درگیری پوست (ادم، زخم، ندول‌های پوستی اقماری)؛ تثبیت قفسهٔ سینه یا کارسینوم التهابی بالینی (بقای ۵ ساله: ۴۶٪)
Stage IV	هرگونه کانسر پستان همراه با متاستاز دوردست (بقای ۵ ساله: ۱۳٪)



شکل ۱۲-۱۰. Invasive lobular carcinoma

■ **انتشار کانسر پستان:** انتشار کانسر پستان از راه **مسیرهای لنفاوی و هماتوژن** صورت می‌گیرد. تومورهای موجود در ربع خارجی و مرکزی در ابتدا به **غدد لنفاوی زیربغل** منتشر می‌گردند. ضایعات ربع‌های داخلی اغلب به **غدد لنفاوی مسیر شریان پستانی داخلی** انتشار می‌یابند. **غدد لنفاوی سوپراکلاویکولار** ممکن است اولین محل انتشار باشند.

■ **پیش‌آگهی:** عواملی که بر روی پیش‌آگهی سرطان پستان مؤثر هستند؛ عبارتند از:

۱ ـ **سایز سرطان اولیه:** کارسینوم‌های مهاجم کوچکتر از یک سانتی‌متر بدون متاستاز غدد لنفاوی بقای عالی دارند و حتی ممکن است به درمان سیستمیک احتیاج نداشته باشند.

۲ ـ **گرفتاری غدد لنفاوی و تعداد گره‌های لنفاوی درگیرشده توسط متاستازها:** بدون گرفتاری غدد لنفاوی زیربغل، میزان بقای ۵ ساله نزدیک به ۹۰٪ است.

۳ ـ **متاستاز دوردست:** بیمارانی که دچار انتشار هماتوژن شده‌اند، ندرتاً درمان پذیرند، هرچند ممکن است شیمی‌درمانی، بقا را افزایش دهد.

۴ ـ **درجهٔ کارسینوم:** کارسینوم‌های کاملاً تمایزیافته پیش‌آگهی بهتری نسبت به کارسینوم‌هایی که تمایز آنچنانی ندارند دارا هستند.

۵ ـ **نوع بافت‌شناسی تومور:** تمام انواع اختصاصی کارسینوم پستان (توبولی، مدولری، لبولی، پاپیلری و موسینی) پیش‌آگهی بهتری نسبت به کارسینوم‌های غیراختصاصی (کارسینوم مجرایی) دارند.

۶ ـ **وجود یا فقدان رسپتورهای استروژنی یا پروژسترونی:** وجود گیرنده‌های هورمونی پیش‌آگهی را اندکی بهتر می‌نماید بالاترین میزان پاسخ (۸۰٪) به درمان ضد استروژنی (برداشتن تخمدان یا تاموکسی‌فن) در بیمارانی مشاهده می‌گردد که تومور هر دو گیرنده استروژن و پروژسترون را دارد.

۷ ـ **میزان تکثیر بدخیمی:** میزان تکثیر بدخیمی با تعداد میتوزها مشخص می‌گردد. میزان بالای تکثیر بدخیمی **با پیش‌آگهی بدی مرتبط** می‌باشد.

۸ ـ **آنیوپلوئیدی:** کارسینوم‌هایی که محتوای DNA غیرطبیعی دارند (آنیوپلوئیدی) پیش‌آگهی اندکی بدتری دارند.

۹ ـ **بروز بیش از حد HER2/NEU:** بروز بیش از حد HER2/NEU موجب **پیش‌آگهی بدتر** می‌شود (**۱۰۰٪ امتحانی**).

بیماری‌های پستان در مردان

■ **ژنیکوماستی: در جنس مذکر، معادل تغییر فیبروکیستیک در جنس مؤنث است.** ممکن است در پاسخ به استروژن اضافی مطلق یا نسبی بوجود آید. مهمترین دلیل این حالت هیپراستروژنیسمی در جنس مذکر، **سیروز کبد** است.

نکته : علل دیگر ایجاد ژنیکوماستی عبارتند از: **سندرم کلاین‌فلتر، تومورهای مترشحهٔ استروژن، درمان با استروژن و گاهاً تجویز داروهای دیژیتالی.**

نکته : **ژنیکوماستی فیزیولوژیک در دو دورهٔ بلوغ و سنین خیلی بالا بوقوع می‌پیوندد.**

نکته : **از نظر مورفولوژی شبیه هیپرپلازی داخل مجرایی می‌باشد ولیکن از لحاظ ظاهری یک برآمدگی زیرآرئولی دکمه مانند معمولاً در هر دو پستان بوجود می‌آید ولی ضایعه ممکن است یکطرفه باشد.**

مثال: کدام یک از ژن‌های زیر در ارتباط با بروز فامیلی سرطان پستان و تخمدان بیشتر گزارش شده است؟ (پرانترنی ـ مهر ۷۸)

الف) BRCA1
ب) P53
ج) C-erb B2
د) P21 Ras

پاسخ: الف

مثال: بیماری پاژه پستان با کدام مورد همراه است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۷۹)

الف) عفونت قارچی
ب) کارسینوم داکتال
ج) اکتازی داکتال
د) فیبروکیستیک

پاسخ: ب

مثال: در کدام یک از تومورهای پستان احتمال دوطرفه بودن بیشتر است و در صورت بروز در یک سمت، بررسی پستان مقابل الزامی است؟ (دستیاری ـ بهمن ۷۹)

الف) کارسینوم انفیلتران داکتال
ب) کارسینوم مدولری
ج) کارسینوم موسینوس
د) کارسینوم انفیلتران لبولر

پاسخ: د

مثال: در بیوپسی ضایعه اگزمایی شکل پستان، تهاجم سلول‌های بدخیم در اپیدرم مشاهده می‌شود، کدام تشخیص زیر در درجه اول، مطرح است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۷۹)

الف) بیماری پاژه پستان
ب) کارسینوم مدولاری پستان
ج) کارسینوم توبولار پستان
د) بیماری فیبروکیستیک پستان

پاسخ: الف

مثال: کدام یک از کارسینوم‌های زیر (در پستان) در بررسی ماکروسکوپی دارای حدود مشخص و قوام نرم گوشتی بوده و در بررسی میکروسکوپی متشکل از دستجات سلولی نامنظم و سلول‌های درشت با ارتشاح قابل توجه سلول‌های لنفوسیتی می‌باشد؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۰)

الف) کارسینوم مدولری   ب) کارسینوم لبولر
ج) کارسینوم توبولر   د) کارسینوم التهابی

پاسخ: الف

مثال: احتمال متاستاز در کدامیک از انواع کارسینوم پستان در مقایسه با موارد دیگر کمتر است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۱)

الف) Invasive lobular carcinoma
ب) Invasive ductal carcinoma nototherwise specified
ج) Colloid carcinoma
د) Tubular carcinoma

پاسخ: ج

مثال: خانم چهل‌ساله‌ای به علت توده قابل لمس در پستان مراجعه کرده است. در معاینه هر دو پستان توده‌های سفتی لمس شدند. در زمان جراحی، توده مذکور از نظر آسیب‌شناسی بررسی شد که در آن سلول‌های تومورال به صورت نوارهای سلولی (به عرض یک سلول) در یک استرومای فیبرو قرار دارند. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟ (دستیاری - بهمن ۸۱)

الف) Infiltrating Lobular carcinoma
ب) Infiltrating ductal carcinoma
ج) Colloid (mucinous) carcinoma
د) Medullary carcinoma

پاسخ: الف

مثال: در کدام یک از ضایعات زیر شانس ابتلا به کانسر پستان بیشتر است؟ (دستیاری - اسفند ۸۲)

الف) Fibrosis   ب) Apocrine metaplasia
ج) Sclerosing Adenosis   د) Ductal papillomatosis

پاسخ: د

یادداشت

۱۱

بیماری‌های آندوکرین

آنالیز آماری سؤالات فصل ۱۱

- درصد سؤالات فصل ۱۱ در ۱۵ سال اخیر: ۶٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- بیماری‌های تیروئید به ویژه سرطان تیروئید و تیروئیدیت‌ها، ۲- بیماری آدیسون، ۳- سرطان مدولاری تیروئید، ۴- تغییرات پاتولوژیک در دیابت به ویژه نفروپاتی دیابتی

براساس ماهیت گیرنده، هورمون‌ها را به چندین گروه عمده تقسیم می‌کنند:

۱- دارای گیرنده‌های سطح سلولی که بر دو گروهند:
الف) هورمون‌های پپتیدی مانند هورمون رشد و انسولین
ب) مولکول‌های کوچکی مانند اپی نفرین

۲- دارای گیرنده‌های داخل سلولی: بیشتر هورمون‌های محلول در چربی از این گروهند شامل: استروییدها (مانند استروژن، پروژسترون و گلوکوکورتیکوئیدها) و تیروکسین.

هیپوفیز

■ **پرکاری هیپوفیز و آدنوم هیپوفیزی:** در اغلب بیماران، تولید مقادیر اضافی هورمون‌های هیپوفیزی ناشی از وجود یک **آدنوم نشأت گرفته از لوب قدامی هیپوفیز** است (شایع‌ترین علت پرکاری هیپوفیز).

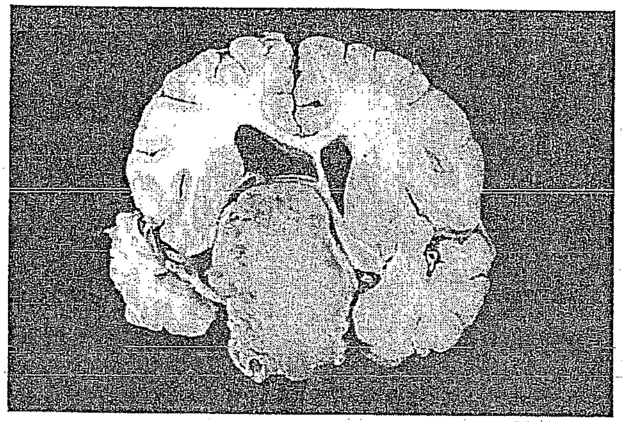
نکته: اولین اثرات توده‌ای آدنوم‌های هیپوفیزی، **ناهنجاری‌های رادیوگرافیک زین ترکی** می‌باشد.

گسترش ضایعات توده‌ای هیپوفیزی موجب **نقایص میدان بینایی تمپورال** می‌شود که به آن **همی‌آنوپی بای تمپورال** گفته می‌شود. آدنوم‌های هیپوفیز می‌توانند فانکشنال یا غیرفانکشنال باشند. آدنوم‌های فانکشنال اکثراً حاوی یک نوع سلول واحد بوده و یک هورمون واحد را تولید می‌نمایند (شکل ۱-۱۱).

نکته: برخی آدنوم‌ها **دو نوع هورمون** (هورمون رشد و پرولاکتین شایع‌ترین ترکیبند) و ندرتاً **چندین نوع هورمون** تولید می‌کنند.

آدنوم‌های هیپوفیز، **۱۰٪ از نئوپلاسم‌های داخل جمجمه** را تشکیل می‌دهند. آدنوم معمولاً در بالغین و **در دهه‌های سوم تا پنجم** دیده می‌شود. در ۳٪ موارد این آدنوم‌ها **جزئی از MEN-I** محسوب می‌شوند. آدنوم‌ها به دو دسته تقسیم می‌شوند: **ماکروآدنوم‌ها** که قطر بیشتر از ۱ سانتی‌متر دارند و **میکروآدنوم‌ها** که قطر کمتر از ۱ سانتی‌متر دارند. به علاوه آدنوم‌ها می‌توانند سبب **کم‌کاری هیپوفیز** نیز بشوند زیرا به پارانشیم هیپوفیز قدامی دست اندازی نموده و آن را تخریب می‌کنند.

■ **پاتوژنز:** **موتاسیون‌های پروتئین G** شناخته شده‌ترین اختلالات مولکولی در این نئوپلاسم‌ها هستند. موتاسیون این ژن یکی از شایع‌ترین تغییرات ژنتیکی است به طوری که در حدود **۴۰٪ از آدنوم‌های سلول سوماتوتروف** مترشحه هورمون رشد و اقلیتی از آدنوم‌های سلول کورتیکوتروف، یافت



شکل ۱-۱۱. آدنوم هیپوفیز

می‌شود. آدنوم‌های هیپوفیزی که در زمینهٔ سندرم MEN-1 فامیلی دیده می‌شوند، دارای موتاسیون‌هایی در ژن MEN-1 (Menin) هستند.

نکته: سایر اختلالات مولکولی موجود در آدنوم‌های مهاجم یا پیشرفتهٔ هیپوفیز عبارتند از: **۱ـ موتاسیون‌هایی در انکوژن RAS، ۲ـ بیان بیش از حد انکوژن C-MYC و ۳ـ غیرفعال شدن ژن سرکوبگر متاستاز NM23.**

● مورفولوژی: آدنوم هیپوفیز، یک ضایعهٔ نرم با حدود مشخص می‌باشد. ماکروآدنوم‌ها می‌توانند از طریق دیافراگم زین‌ترکی گسترش یافته و **کیاسمای اپتیک** و ساختارهای مجاور را تحت فشار قرار دهند. در ۳۰٪ موارد **آدنوم‌های مهاجم** ایجاد می‌شوند که **فاقد کپسول** بوده و به استخوان مجاور، سخت‌شامه و ندرتاً مغز انتشار می‌یابند.

نکته: از نظر میکروسکوپیک، **آدنوم‌ها از سلول‌های چند ضلعی و تقریباً یکنواخت تشکیل شده‌اند که به صورت صفحات، طناب‌ها یا پاپیلاهای منظم می‌باشند و دارای سیتوپلاسم اسیدوفیل، بازوفیل یا کروموفوب** هستند.

نکته: از نظر مورفولوژی **یک شکل‌بودن** (Monomorphism) سلولی و **فقدان یک شبکهٔ رتیکولین قدرتمند**، باعث تمایز آدنوم‌های هیپوفیز از پارانشیم غیرنئوپلاستیک هیپوفیز قدامی می‌شود.

نکته: **وضعیت عملکردی آدنوم را نمی‌توان براساس ظاهر هیستولوژیک آن به‌طور قطعی حدس زد.**

● علایم بالینی: آدنوم‌های هیپوفیز ممکن است سبب **افزایش فشار داخل جمجمه** شده و موجب **سردرد، تهوع و استفراغ** شوند. آدنوم‌های هیپوفیز که به درون قاعده جمجمه گسترش می‌یابند **(آدنوم هیپوفیزی مهاجم)** سبب **تشنج یا هیدروسفالی انسدادی** می‌گردند.

نکته: به **خونریزی ناگهانی** به داخل یک آدنوم همراه با شواهد کلینیکی بزرگ شدن سریع ضایعه، **آپوپلکسی هیپوفیز** گفته می‌شود.

⊠ پرولاکتینوما: پرولاکتینوما، شایع‌ترین نوع آدنوم هیپوفیز پرکار محسوب می‌شود. اثرات توده‌ای آنها قابل ملاحظه می‌باشد. هیپرپرولاکتینمی سبب ایجاد آمنوره، گالاکتوره، از دست دادن میل جنسی (Libido) و نازایی می‌گردد. عموماً پرولاکتینوما در زنان سنین باروری در مراحل زودتری نسبت به دیگر مبتلایان مشخص می‌شود.

نکته: **افزایش مختصر پرولاکتین سرم (کمتر از ۲۰۰ μg/L) در بیمار مبتلا به آدنوم هیپوفیز لزوماً بر یک نئوپلاسم مترشحهٔ پرولاکتین دلالت نمی‌کند.**

نکته: سایر مواردی که می‌توانند سبب هیپرپرولاکتینمی شوند عبارتند از: **بارداری، درمان با دوز بالای استروژن، نارسایی کلیه، هیپوتیروئیدی، ضایعات هیپوتالاموسی و داروهای مهارکننده دوپامین مثل رزرپین و توده‌های بالای زین ترکی که سبب هیپرپرولاکتینمی و اثر ساقه‌ای** (Stalk effect) می‌شوند.

⊠ **آدنوم‌های تولیدکنندهٔ هورمون رشد (سلول‌های سوماتوتروف):** این تومورها در بین آدنوم‌های عملکردی هیپوفیز **دومین آدنوم شایع** می‌باشند. این آدنوم‌ها ممکن است **علایم بسیار خفیف** ایجاد کنند و بنابراین در هنگام تشخیص می‌توانند **دارای اندازهٔ بزرگی** باشند. از نظر میکروسکوپیک این آدنوم‌ها حاوی **سلول‌های گرانول‌دار متراکم یا پراکنده** هستند.

نکته: ترشح پایدار و زیاد از حد هورمون رشد، ترشح کبدی **فاکتور رشد شبه انسولین I (سوماتومدین C)** را تحریک می‌کند که علت بسیاری از تظاهرات بالینی است.

در صورت ظهور این آدنوم قبل از بلوغ، ژیگانتیسم و بعد از بلوغ آکرومگالی ایجاد می‌گردد. افزایش هورمون رشد (GH) با اختلالات دیگری مانند: **عدم تحمل گلوکز و دیابت، ضعف عضلانی ژنرالیزه، HTN، آرتریت، استئوپروز و CHF و گاه افزایش پرولاکتین و هیپرپرولاکتینمی** ممکن است همراه باشد.

مثال: مردی ۳۵ ساله با سردرد و تغییر در میدان بینایی، ضعف عضلانی و ترشح ماده شیر مانند از سینه‌ها از سه ماه پیش تاکنون مراجعه کرده است. عکس‌برداری از جمجمه، اتساع زین ترکی را نشان می‌دهد و در آزمایش‌های به عمل آمده تست تحمل گلوکز مختل است. کدام تشخیص مناسب‌تر است؟
(پرانترنی ـ شهریور ۷۷)

الف) آدنوم سلول سوماتوتروپ　　ب) گلیوم عصب بینایی
ج) پرولاکتینوما　　د) مننژیوم قاعده جمجمه

پاسخ: الف

⊠ **آدنوم‌های سلول کورتیکوتروف:** اکثر این آدنوم‌ها در زمان تشخیص **میکروآدنوم** می‌باشند. آدنوم‌های کورتیکوتروف با **رنگ‌آمیزی پریودیک اسید شیف** (PAS) رنگ می‌گیرند و ممکن است از نظر بالینی **بدون علامت** باشند یا سبب **هیپرکورتیزولیسم (سندرم کوشینگ)** شوند. زمانی که هیپرکورتیزولیسم به علت **تولید بیش از حد ACTH توسط هیپوفیز** ایجاد شود، **بیماری کوشینگ** نامیده می‌شود.

نکته: در بیمارانی که به علت سندرم کوشینگ، غدد آدرنال آنها برداشته می‌شود ممکن است **آدنوم‌های کورتیکوتروف بزرگی ایجاد شوند که سندرم نلسون** نام دارد.

نکته: **در سندرم نلسون** به علت عدم وجود آدرنال، **هیپرکورتیزولیسم وجود نداشته و بیماران دچار اثرات توده‌ای تومورهیپوفیز و هیپرپیگمانتاسیون می‌شوند.**

نکته: از آن جایی که، ACTH بخشی از یک پیش‌ساز هورمون (Prehormone) بزرگتر شامل **هورمون محرک ملانوسیت‌ها** (MSH) می‌باشد، بنابراین ممکن است **هیپرپیگمانتاسیون** نیز ایجاد شود.

مثال: در مورد آدنوم هیپوفیز همهٔ گزینه‌های زیر درست است، بجز:
(پرانترنی ـ اسفند ۸۳)

الف) از شایع‌ترین آنها آدنوم‌های ترشح‌کننده پرولاکتین هستند.
ب) تعدادی از آنها فاقد کپسول مشخص هستند.
ج) هیچ‌گاه به استخوان‌های مجاور تهاجم نمی‌کنند.
د) آدنوم‌های بزرگ می‌توانند باعث Hypopituiterism شوند.

پاسخ: ج

⊠ **سایر نئوپلاسم‌های هیپوفیز قدامی**

۱ـ آدنوم‌های گنادوتروف (تولید کننده LH و FSH): تشخیص آنها دشوار است زیرا **معمولاً یک سندرم بالینی قابل تشخیص ایجاد نمی‌کنند.** این آدنوم‌ها اغلب **در مردان و زنان میانسال** یافت می‌شوند که در این موارد تومور به حد کافی برای ایجاد علایمی چون **اختلال دید، سردرد، دوبینی یا آپوپلکسی هیپوفیز**، بزرگ شده است. معمولاً **FSH هورمون غالب است.**

۲ـ آدنوم‌های تیروتروف (تولیدکننده TSH): از علل نادر هیپرتیروئیدی هستند.

۳ـ آدنوم‌های هیپوفیزی فاقد عملکرد: معادل **آدنوم‌های دارای عملکرد خاموش از نظر بالینی و آدنوم‌های فاقد هورمون واقعی (Null cell)** می‌باشند که تقریباً ۲۵٪ از تومورهای هیپوفیز را تشکیل می‌دهند. تظاهر معمول این تومورها، **اثر توده‌ای** است به علاوه ممکن است سبب **کم‌کاری هیپوفیز** شوند.

نکته: کارسینوم‌های هیپوفیز **بسیار نادر** هستند و علاوه بر **گسترش موضعی فراتر از زین ترکی**، این تومورها همواره **متاستاز دوردست** می‌دهند.

کم‌کاری هیپوفیز: معمولاً هنگامی ایجاد می‌شود که بیش از ۷۵٪ از غده هیپوفیز از بین رفته باشد. علل شایع آن عبارتند از: ۱ـ آدنوم‌های هیپوفیزی غیر ترشحی، ۲ـ نکروز ایسکمیک هیپوفیز قدامی و ۳ـ برداشتن هیپوفیز توسط جراحی یا رادیاسیون. ۴ ـ سایر علل کمتر شایع عبارتند از: ضایعات التهابی مانند سارکوییدوز یا سل، تروما، متاستاز و ندرتاً موتاسیون‌های موثر بر فاکتور نسخه برداری Pit-1.

۱ ـ آدنوم‌های هیپوفیزی غیرترشحی، می‌توانند هیپوفیز قدامی را به حدی تحت فشار قرار دهند که موجب کم کاری هیپوفیز شوند. این حالت ممکن است به دنبال بزرگی تدریجی یا بزرگی ناگهانی آدنوم (آپوپلکسی هیپوفیز) رخ دهد.

۲ ـ شایع‌ترین نوع نکروز ایسکمیک هیپوفیز، سندرم شیهان (نکروز بعد از زایمان هیپوفیز قدامی) می‌باشد در طول بارداری، هیپوفیز قدامی به علت افزایش سلول‌های مترشحه پرولاکتین بزرگ می‌شود ولی خونرسانی آن به‌طور همزمان افزایش نمی‌یابد بنابراین در صورت کاهش فشار سیستم باب هیپوفیزی در اثر خونریزی شدید و هیپوتانسیون، هیپوفیز مستعد نکروز ایسکمیک می‌شود.

نکته : چون هیپوفیز خلفی خون خود را مستقیماً از شاخه‌های شریانی دریافت می‌کند، در نتیجه آسیب نمی‌بیند.

نکته : نکروز هیپوفیز به جزء در حاملگی در شرایط زیر نیز دیده می‌شود: ۱ـ DIC، ۲ـ آنمی سیکل سل، ۳ـ افزایش فشار داخل جمجمه، ۴ـ آسیب ناشی از تروما، ۵ـ شوک

دیابت بی‌مزه: ADH یک هورمون ۹ پپتیدی می‌باشد که در هستهٔ سوپرااپتیک تولید شده و در پاسخ به محرک‌هایی مثل فشار انکوتیک افزایش یافته، اتساع دهلیز چپ، ورزش و حالت‌های عاطفی مشخص از انتهای آکسون‌های هیپوفیز خلفی آزاد می‌گردد. محل اثر این هورمون‌ها، لوله‌های جمع کننده کلیه می‌باشد. کمبود ADH سبب ایجاد دیابت بیمزه می‌گردد که با پلی‌اوری مشخص می‌شود. سدیم و اسمولالیته سرم، بالا بوده و سبب پلی‌دیپسی می‌گردد.

نکته : علل ایجاد کننده دیابت بیمزه عبارتند از: تروما به سر، نئوپلاسم‌ها و التهابات هیپوتالاموس و هیپوفیز و اقدامات جراحی درگیر کنندهٔ هیپوتالاموس یا هیپوفیز.

نکته : تظاهرات بالینی این بیماری شامل دفع حجم زیادی از ادرار رقیق با وزن مخصوص بسیار پایین می‌باشد.

سندرم ترشح نامتناسب ADH: در سندرم ترشح نامتناسب (SIADH) ADH، ADH اضافی به وسیله تعدادی از اختلالات خارج و داخل جمجمه‌ای ترشح می‌شود. در این سندرم جذب بیش از حد آب آزاد رخ داده در نتیجه هیپوناترمی ایجاد می‌شود. شایع‌ترین علل SIADH عبارتند از: ترشح ADH نابجا به وسیله نئوپلاسم‌های بدخیم (به خصوص کارسینوم‌های Small cell ریه)، بیماری‌های غیرنئوپلاستیک ریه و آسیب موضعی به محور هیپوتالاموس و یا هیپوفیز عصبی.

نکته : تظاهرات بالینی SIADH شامل هیپوناترمی، ادم مغزی و اختلال عملکرد نورولوژیک حاصل از آن می‌باشند.

نکته : اگرچه آب تمام بدن افزایش پیدا می‌کند، حجم خون در محدودهٔ طبیعی باقی می‌ماند و ادم محیطی ایجاد نمی‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).

مثال: در ترشح نامناسب ADH کدام مورد دیده می‌شود؟ (شهریور ۷۹)

الف) علائم عصبی ب) هیپرناترمی

ج) ادم گوده‌گذار د) افزایش حجم خون

پاسخ: الف

تیروئید

سلول‌های اپیتلیوم فولیکولی تیرویید، تیروگلوبولین را به تیروکسین (T_4) و به میزان کمتری، تری‌یدوتیرونین (T_3) تبدیل می‌کنند. در محیط، بخش اعظم T_4 آزاد با از دست دادن ید، به T_3 تبدیل می‌شود و T_3 با تمایلی ۱۰ برابر T_4 به گیرنده‌ها متصل می‌شود.

هیپرتیروئیدی: تیروتوکسیکوز، وضعیتی هیپرمتابولیک می‌باشد که توسط افزایش سطح T_3 و T_3 آزاد ایجاد می‌شود. هیپرتیروئیدی شایع‌ترین علت تیروتوکسیکوز را تشکیل می‌دهد؛ برای همین می‌توان این دو را به جای یکدیگر به کار برد.

• علایم بالینی: تظاهرات بالینی تیروتوکسیکوز عبارتند از:

الف) هیپرمتابولیسم و ب) افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک.

نکته : هیپرتیروئیدی آپاتتیک، به تیروتوکسیکوز در افراد مسن گفته می‌شود که در آنها سن بالا و مشکلات مختلف سبب محوشدن تظاهرات تیپیک هیپرتیروئیدی می‌شوند. تشخیص این بیماران، بر اساس بررسی‌های آزمایشگاهی برای کاهش وزن بدون توجیه، یا وخیم‌تر شدن بیماری قلبی عروقی داده می‌شود.

• تشخیص: **مفیدترین تست اسکرینینگ** در موارد مشکوک به هیپرتیروئیدی، اندازه‌گیری غلظت TSH سرم می‌باشد. زیرا سطح آن حتی در ابتدایی‌ترین مراحل کاهش می‌یابد. پایین‌بودن سطح TSH نشان‌دهنده هیپرتیروئیدی است. در موارد نادر هیپرتیروئیدی به واسطه هیپوتالاموس و یا هیپوفیز (ثانویه)، سطح TSH طبیعی یا افزایش یافته است.

نکته : مقدار پایین TSH معمولاً با اندازه‌گیری Free T_4 که معمولاً بالاست تأیید می‌گردد.

نکته : گاهی در یک بیمار، هیپرتیروئیدی به دلیل افزایش سطح T_3 است (تیروتوکسیکوز T_3). در این بیماران سطوح Free T_4 ممکن است کاهش یافته باشد، اندازه‌گیری مستقیم T_3 ممکن است مفید باشد. پس از تأیید تشخیص هیپرتیروئیدی توسط TSH و هورمون‌های تیروئیدی آزاد، اندازه‌گیری برداشت ید رادیواکتیو توسط غده تیروئید اغلب در تعیین علت مفید می‌باشد به عنوان مثال به موارد زیر توجه کنید:

۱ ـ در بیماری گریوز افزایش منتشر جذب وجود دارد.
۲ ـ در آدنوم توکسیک افزایش جذب در یک ندول منفرد رخ می‌دهد.
۳ ـ در تیروئیدیت کاهش جذب وجود دارد.

هیپوتیروئیدی: شایع‌ترین دلایل بوجود آورندهٔ آن عبارتند از:

۱ ـ خارج کردن تیروئید توسط جراحی یا تخریب آن بوسیله رادیوتراپی
۲ ـ تیروئیدیت هاشیموتو
۳ ـ هیپوتیروئیدی ایدیوپاتیک اولیه
۴ ـ کمبود ید
۵ ـ اختلالات بیوسنتتیک مادرزادی

• علایم بالینی: تظاهرات بالینی هیپوتیروئیدی عبارتند از: **کرتینیسم و میکزدم (بیماری Gull).** کرتینیسم به هیپوتیروئیدی در دورهٔ شیرخوارگی یا ابتدای کودکی گفته می‌شود. نماهای بالینی کرتینیسم شامل اختلال نمو دستگاه اسکلتی و CNS که سبب عقب‌ماندگی ذهنی، کوتاهی قد، صورت خشن، زبان بزرگ و فتق نافی می‌باشند. میکزدم یا بیماری Gull به هیپوتیروئیدی ایجاد شده در کودکان بزرگتر و بزرگسالان، اطلاق می‌شود.

تظاهرات میکزدم شامل آپاتی ژنرالیزه و کندی فعالیت ذهنی است که در ابتدای بیماری ممکن است شبیه افسردگی باشد. بیماران، دچار یبوست، عدم تحمل به سرما و چاقی شده و خشونت صورت، بزرگی زبان و صدای کلفت در اثر ادم غنی از پلی‌ساکارید در پوست، بافت زیرجلدی و احشا ایجاد می‌گردد. افیوژن پریکاردی شایع می‌باشد و ممکن است سبب نارسایی قلبی شود.

• تشخیص: **حساس‌ترین تست اسکرینینگ برای هیپوتیروئیدی،** اندازه‌گیری سطح TSH می‌باشد که در هیپوتیروئیدی اولیه، افزایش می‌یابد.

نکته : سطح TSH در مبتلایان به هیپوتیروئیدی به علت بیماری اولیه هیپوتالاموس یا هیپوفیز بالا نمی‌رود.

نکته : سطح T_4 در مبتلایان به هیپوتیروئیدی با هر منشأ، کاهش می‌یابد.

تیروئیدیت لنفوسیتیک مزمن (هاشیموتو): تیروئیدیت هاشیموتو **شایع‌ترین علت هیپوتیروئیدی** در مناطقی از جهان است که سطح ید، کافی است و مشخصهٔ آن، **نارسایی تدریجی تیرویید به علت تخریب اتوایمیون غدهٔ تیروئید** می‌باشد.

نکته : بالاترین میزان شیوع این بیماری بین سنین ۴۵ تا ۶۵ سال بوده و در خانم‌ها به نسبت ۱۰ به ۱ تا ۲۰ به ۱ شایع‌تر از آقایان است.

جدول ۱-۱۱. علل تیروتوکسیکوز

▣ همراه با هیپرتیروییدی

اولیه

- هیپرپلازی توکسیک منتشر (بیماری گریوز)
- گواتر مولتی ندولر پرکار (توکسیک)
- آدنوم پرکار (توکسیک)

ثانویه

- آدنوم هیپوفیزی ترشح‌کننده TSH (نادر)

▣ فقدان هیپرتیروییدی

- تیروییدیت گرانولوماتوی تحت حاد (دردناک)
- تیروییدیت لنفوسیتیک تحت حاد (بدون درد)
- استروما اوواری (تراتوم تخمدان دارای بافت تیروییدی)
- تیروتوکسیکوز ساختگی (مصرف تیروکسین خارجی)

نکته: هرچند این بیماری اساساً **زنان مسن** را درگیر می‌کند، می‌تواند در **کودکان** نیز رخ دهد و علت اصلی **گواتر غیراندمیک** در این گروه سنی است.

● **پاتوژنز:** تیروییدیت هاشیموتو یک بیماری اتوایمیون است که ویژگی بارز آن، **تخلیهٔ پیشروندهٔ سلول‌های اپتیلیال تیرویید** می‌باشد و احتمالاً **حساس شدن سلول‌های T کمکی CD_4^+ نسبت به آنتی‌ژن‌های تیرویید**، پدیدهٔ آغازین است. مکانیسم‌های مؤثر در مرگ سلول‌های تیرویید عبارتند از:

۱ ـ واکنش احتمالی سلول‌های CD_4^+ T به آنتی‌ژن‌های تیرویید و در نتیجه تولید سیتوکین

۲ ـ مرگ سلولی با واسطهٔ سلول‌های T سیتوتوکسیک CD_8^+

۳ ـ اتصال آنتی‌بادی‌های ضدتیروئیدی و در پی آن سیتوتوکسیسیته با واسطه سلول وابسته به آنتی‌بادی توسط سلول‌های NK با اهمیت نامعلوم

نکته: **ارتباط ضعیفی بین آلل‌های HLA-DR3 و HLA-DR5 وتیروییدیت هاشیموتو وجود دارد.**

● **مورفولوژی:** تیروئید از نظر ظاهری به صورت **منتشر و متقارن بزرگ** می‌شود. کپسول کاملاً سالم باقی می‌ماند. مقطع برش رنگ‌پریده و به رنگ **زرد متمایل به خاکستری، سفت و تا حدودی شکننده** است. در بررسی میکروسکوپیک، **انفیلتراسیون التهابی مونونوکلئر** شامل لنفوسیت‌های کوچک، **پلاسماسل‌ها و مراکز زایا**، در پارانشیم دیده می‌شوند.

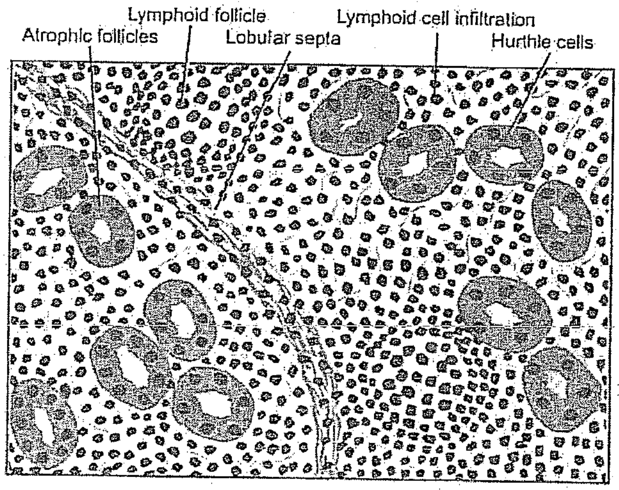
فولیکول‌های تیروئید آتروفیهٔ بوده و در موارد بسیاری با سلول‌های اپیتلیومی مفروش شده که وجه تمایز آنها وجود **سیتوپلاسم فراوان گرانولر و ائوزینوفیلی** است که **سلول‌های هرتل (Hurthle) یا اکسی‌فیل** نامیده می‌شوند. فیبروز فراتر از کپسول غده توسعه پیدا نمی‌کند (شکل ۲-۱۱).

نکته: سلول‌های هرتل به وسیله **میتوکندری‌های فراوان در داخل سیتوپلاسم** مشخص می‌گردند.

نکته: با شیوع کمتر، تیرویید در نتیجهٔ **فیبروز گسترده، کوچک و آتروفیک** می‌شود (نوع فیبروزان) که برخلاف تیروییدیت ریدل، **فیبروز در آن به خارج از کپسول غده گسترش نمی‌یابد.**

● **علائم بالینی:** بیماری هاشیموتو در سنین **۶۵-۴۵ سالگی** شایع می‌باشد و در **زنان** شیوع بیشتری دارد. **تیروئیدیت هاشیموتو به صورت بزرگی بدون درد تیروئید** تظاهر می‌کند که گاهی با درجاتی از **هیپوتیروئیدی** همراه می‌باشد. هیپوتیروئیدی معمولاً تدریجی رخ داده ولی پیش از آن امکان دارد **تیروتوکسیکوز گذرا** (Hashitoxicosis) ایجاد شود که در طی این مرحله سطح T_3 و T_4 آزاد بالا رفته و سطح TSH و **مقدار برداشت ید رادیواکتیو پایین می‌آید**. با افزوده‌شدن هیپوتیروئیدی سطح T_3 و T_4 به طور پیشرونده کاهش می‌یابد و TSH به صورت جبرانی بالا می‌رود.

نکته: مبتلایان به بیماری هاشیموتو در معرض **خطر افزایش یافتهٔ لنفوم‌های غیرهوچکین سلول B** هستند ولی خطر نئوپلاسم‌های اپی‌تلیال تیروییدی افزایش نمی‌یابد.



شکل ۲-۱۱. تیروئیدیت هاشیماتو

مثال: در مطالعه میکروسکوپی ضایعه تیروئید خانم ۴۵ ساله با علائم هیپوتیروئیدیسم ارتشاح قابل توجه سلول‌های التهابی لنفوسیت و پلاسماسل به همراه تشکیل فولیکول‌های لنفاوی حاوی مراکز زایگر (Germinal center) دیده می‌شود. فولیکول‌های تیروئید آتروفیک و در اکثریت مناطق توسط سلول‌های هرتل پوشیده شده‌اند. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (دستیاری - بهمن ۸۹)

الف) Hashimoto thyroiditis　　ب) Riedel thyroiditis

ج) de Quervain thyroiditis　　د) Palpation thyroiditis

پاسخ: الف

▣ **تیروئیدیت تحت حاد گرانولومی (de Quervain):** تیروئیدیت تحت حاد که **تیروئیدیت گرانولومی یا تیروئیدیت دوکرون** نیز نامیده می‌شود، بسیار کمتر از بیماری هاشیموتو دیده می‌شود. شایع‌ترین سن ابتلا مانند دیگر تیروئیدیت‌ها بین **۳۰ تا ۵۰ سالگی و در زنان** شایع‌تر است. عقیده بر این است که تیروییدیت تحت حاد به علت یک **عفونت ویروسی یا روند التهابی ناشی از ویروس** رخ دهد. قبل از این بیماری اغلب یک **عفونت تنفسی فوقانی** وجود دارد که مطرح‌کننده نقش احتمالی **عوامل ویروسی** است.

● **مورفولوژی:** غده تیروئید ممکن است به صورت **یکطرفه یا دوطرفه بزرگ شده و سفت** و دارای **کپسولی سالم** باشد. از نظر میکروسکوپی از هم گسیختگی فولیکول‌های تیروئید همراه با تراوش کولوئید مشاهده می‌گردد.

نکته: کولوئید تراوش‌شده سبب **واکنش گرانولوماتو همراه با سلول‌های Gaint** فراوان می‌شود.

نکته: التیام به وسیله رفع التهاب و فیبروز مشخص می‌گردد.

● **علایم بالینی:** آغاز این تیروئیدیت اغلب حاد بوده و با **درد گردن (به خصوص هنگام بلع)، تب، Malaise و بزرگی متغیر تیروئید** مشخص می‌گردد. **هیپرتیروئیدی گذرا** ممکن است روی دهد. **تعداد لکوسیت‌ها و ESR بالا می‌روند.** با پیشرفت بیماری و تخریب غده یک مرحله گذرای هیپوتیروئیدی گذرا ممکن است رخ دهد. تیروئیدیت تحت حاد یک بیماری Self-limited است و در طی **۸-۶ هفته** بهبود می‌یابد.

مثال: خانم ۳۰ ساله‌ای به علت تب و لرز، بزرگی و سفتی تیروئید مراجعه نموده است. در بررسی‌های انجام شده T_3 و T_4 افزایش یافته است. در بررسی میکروسکوپی ضایعه تیروئید، تجمع سلول‌هایی با سیتوپلاسم ائوزینوفیلی وسیع در اطراف فولیکول‌های تخریب شده، سلول‌های چندهسته‌ای بزرگ و دریاچه‌های کولوئید دیده می‌شود. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟ (پرانترنی - اسفند ۷۷)

الف) بیماری گریوز　　ب) تیروئیدیت هاشیموتو

ج) گواتر مولتی‌ندولر　　د) تیروئیدیت تحت حاد

پاسخ: د

مثال: در کدام یک از تیروئیدیت‌ها واکنش التهابی گرانولومی مشاهده می‌شود؟ (دستیاری - بهمن ۷۹)

الف) تیروئیدیت دوکرون ب) تیروئیدیت هاشیموتو
ج) تیروئیدیت لنفوسیتیک د) تیروئیدیت حاد

پاسخ: الف

مثال: خانمی ۳۵ ساله با تب و درد گردن مراجعه نموده است. در معاینه تیروئید دردناک بوده و قوام سفت دارد. در بررسی میکروسکوپی تیروئید، تخریب فولیکول‌ها و ارتشاح آماسی به همراه اکسترااوازیشن کلوئید و واکنش گرانولوماتوز دیده می‌شود. کدامیک از تشخیص‌های زیر در این بیمار بیشتر مطرح است؟ (پرانترنی - اسفند ۸۸)

الف) Hashimoto Thyroiditis ب) Subacute Thyroiditis
ج) Grave's Disease د) Multinodular Goiter

پاسخ: ب

مثال: خانم ۴۵ ساله با تب و درد هنگام بلع به پزشک مراجعه می‌کند. در آزمایشات سدیمان بالا و لکوسیتوز مشاهده می‌شود. بررسی هورمونی نشان‌دهنده هیپرتیروئیدی می‌باشد. کدامیک از تشخیص‌های زیر مطرح است؟ (دستیاری - بهمن ۸۸ - باطل شد)

الف) تیروئیدیت دوکرون ب) تیروئیدیت هاشیموتو
ج) تیروئیدیت لنفوسیتی تحت حاد د) تیروئیدیت ریدل

پاسخ: الف

■ **تیروئیدیت لنفوسیتیک تحت حاد:** تیروئیدیت لنفوسیتیک تحت حاد به تیروئیدیت خاموش (Silent) یا بدون درد (Painless) هم معروف است. در گروهی از بیماران، آغاز این نوع تیروئیدیت پس از حاملگی می‌باشد (تیروئیدیت بعد از حاملگی). اتیولوژی این بیماری اتوایمیون است چراکه آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در خون این بیماران یافت می‌گردد.

نکته: مبتلایان به یک حمله تیروئیدیت بعد از حاملگی در معرض افزایش خطر عود بعد از حاملگی‌های بعدی قرار دارند.

● **مورفولوژی:** انفیلتراسیون لنفوسیتی و مراکز زایای هیپرپلاستیک در داخل پارانشیم تیروئید وجود دارد. برخلاف تیروئیدیت هاشیموتو آتروفی فولیکولی و متاپلازی به صورت شایع مشاهده نمی‌گردد.

■ **تیروئیدیت ریدل:** یک بیماری نادر با علت نامعلوم می‌باشد که با فیبروز گسترده تیروئید و ساختارهای گردنی مجاور مشخص می‌گردد و ممکن است با فیبروز ایدیوپاتیک سایر قسمت‌های بدن (مثل رتروپریتوئن) همراه باشد.

■ **بیماری گریوز:** گریوز، شایع‌ترین علت هیپرتیروئیدی آندوژن می‌باشد. تریاد مشخص بیماری گریوز عبارت است از:

۱ـ تیروتوکسیکوز: به‌دلیل وجود یک تیروئید پرکار و به صورت یکنواخت بزرگ شده

۲ـ افتالموپاتی انفیلتراتیو با اگزوفتالمی در ۴۰٪ بیماران

۳ـ درموپاتی انفیلتراتیو موضعی (گاهی اوقات به نام Pretibial dermopathy) در تعداد اندکی از بیماران دیده می‌شود.

بیماری گریوز در زنان و در سن ۴۰-۲۰ سالگی شایع‌تر می‌باشد. در حضور برخی هاپلوتیپ‌های HLA خصوصاً $HLA-B_8$ و $HLA-DR_3$ و پلی‌مورفیسم در ژن‌های کد کنندهٔ CTLA-4 و تیروزین فسفاتاز PTPN22، استعداد ژنتیکی برای بیمار گریوز وجود دارد. بیماری گریوز یک اختلال اتوایمیون است و اتوآنتی‌بادی‌های مختلفی در سرم بیماران وجود دارد که عبارتند از: آنتی‌بادی‌های ضد رسپتور TSH، آنتی‌بادی‌های ضد پراکسیزوم‌ها، ضد تیروگلوبولین و ضد هورمون‌های تیروئید. TSH مهم‌ترین اتوآنتی‌ژنی است که علیه آن آنتی‌بادی تولید می‌شود. یکی از این آنتی‌بادی‌ها به نام TSI با اتصال به رسپتور TSH و تحریک آدنیلات سیکلاز، سبب افزایش ترشح هورمون‌های تیروئیدی می‌گردد. تقریباً تمامی مبتلایان به گریوز مقادیر قابل اندازه‌گیری از این آنتی‌بادی را دارند.

نکته: این آنتی‌بادی در مقایسه با آنتی‌بادی‌های تیروگلوبولین و پراکسیداز برای بیماری گریوز، نسبتاً اختصاصی است.

آنتی‌بادی‌های دیگر شامل TGI و TBII (ایمونوگلوبولین مهارکننده اتصال TSH) می‌باشند. بعضی از انواع TBII فعالیت TSH را مهار می‌نمایند. یک پدیدهٔ اتوایمیون با واسطهٔ سلول T در ایجاد افتالموپاتی انفیلتراتیو که مشخصهٔ بیماری گریوز می‌باشد، نقش دارد. در افتالموپاتی گریوز، حجم بافت‌های همبند خلف اربیت و عضلات خارج چشمی به دلایل زیر افزایش می‌یابد:

۱) انفیلتراسیون قابل توجه سلول‌های T منونکلئور خصوصاً سلول T در فضای خلف اربیت

۲) ادم التهابی و تورم عضلات خارج چشمی

۳) تجمع اجزای ماتریکس خارج سلولی خصوصاً گلوکز آمینوگلیکان‌های هیدروفیل

۴) افزایش تعداد سلول‌های چربی

● **مورفولوژی:** در بیماری گریوز، غده تیروئید به علت وجود هیپرتروفی و هیپرپلازی منتشر سلول‌های اپی‌تلیومی فولیکولی، دچار بزرگی منتشر می‌گردد. غده صاف و نرم بوده و دارای کپسول سالم می‌باشد.

از نظر میکروسکوپی، سلول‌های اپیتلیال فولیکولی، بلند، استوانه‌ای و متراکم‌تر از حد طبیعی می‌باشند که سبب ایجاد پاپیلاهای کوچک برجسته به درون مجرای فولیکولی می‌گردند. این پاپیلاها فاقد محور فیبرو واسکولر می‌باشند (برعکس کارسینوم پاپیلر).

● **علایم بالینی:** افزایش جریان خون غده پرکار تیروئید موجب شنیدن صدای غیرطبیعی به صورت بروپی می‌شود. پرکاری سمپاتیکی سبب خیره‌شدن نگاه همراه با تأخیر پلک می‌شود. درموپاتی که نام دیگرش میکزدم پره‌تیبیال می‌باشد، به شکل نواحی ضخیم شده و هیپرپیگمانته در پوست سطح قدامی پا از مچ به پایین و قسمت تحتانی ساق‌ها نمایان می‌گردد.

نکته: یافته‌های آزمایشگاهی شامل افزایش T_3 و T_4 آزاد و کاهش TSH می‌باشد، جذب ید افزایش یافته و اسکن ید رادیواکتیو، بازجذب منتشر ید را نشان می‌دهد.

■ **گواتر منتشر و گواتر مولتی ندولر:** گواتر یا بزرگی سادهٔ تیروئید شایع‌ترین بیماری تیروئید می‌باشد و نشان‌دهندهٔ اختلال ساخت هورمون‌های تیروئیدی معمولاً به علت کمبود ید در رژیم غذایی می‌باشد. افزایش جبرانی سطح TSH سبب هیپرتروفی و هیپرپلازی سلول‌های فولیکولی تیروئید و بزرگی غده تیروئید می‌گردد. در صورتی که پاسخ جبرانی برای غلبه بر اختلال ساخت هورمون، کافی نباشد، منجر به هیپوتیروییدی گواتری خواهد شد. میزان بزرگی تیرویید با مقدار و مدت کمبود هورمون، متناسب است. «گواتر اندمیک» به مواردی اطلاق می‌شود که بیش از ۱۰٪ جمعیت یک منطقه معین مبتلا به گواتر باشند. «گواتر اسپورادیک» نسبت به گواتر اندمیک شیوع بسیار کمتری داشته و در زنان شایع‌تر است و حداکثر میزان وقوع آن در دوران بلوغ و اوایل بزرگسالی می‌باشد.

● **مورفولوژی:** افزایش TSH از نظر مورفولوژیک در ابتدا سبب بزرگی متقارن و منتشر تیروئید (گواتر غیرسمی منتشر) می‌گردد که در این حالت فولیکول‌ها از سلول‌های استوانه‌ای متراکم پوشیده شده‌اند. در صورت افزایش ید موجود در غذا یا کاهش تقاضا برای هورمون‌های تیروئید، سلول‌های فولیکول‌های تحریک شده تغییر یافته و فولیکول‌ها، بزرگ و پر از ماده کلویید می‌شوند (گواتر کلویید) که در این موارد سطح برش تیروئید قهوه‌ای رنگ و تا حدودی شیشه‌ای و شفاف می‌باشد.

از نظر میکروسکوپی اپیتلیوم فولیکولی در مراحل اولیه هیپرپلاستیک و در مراحل تکاملی، پهن و مکعبی بوده و در مراحل آخر کلویید به فراوانی دیده می‌شود. با گذشت زمان و ایجاد اپیزودهای مکرر تحریک و تکامل، بزرگی نامنظم تیرویید به نام گواتر مولتی‌ندولر ایجاد می‌شود.

هر دو نوع ندول‌های مونوکلونال و پلی‌کلونال در یک گواتر مولتی ندولر به طور همزمان وجود دارند و احتمالاً نوع پلی‌کلونال، از اختلالات ژنتیکی مؤثر بر رشد ناشی می‌شود. این گواترها، غددی بزرگ، نامتقارن و چند لوبی می‌باشند و در سطح برش ندول‌های نامنظم و با مقادیر متغیری از کلویید ژلاتینی و قهوه‌ای رنگ مشاهده می‌شوند. در ضایعات قدیمی مناطق فیبروزه، هموراژیک، کلسیفیه و کیستیک نیز دیده می‌شوند.

● **علائم بالینی:** از نظر بالینی گواترهای بزرگ می‌توانند سبب انسداد مجاری هوایی و دیسفاژی شده و بر عروق بزرگ گردنی و قسمت فوقانی قفسه سینه فشار وارد نمایند. همچنین ممکن است هیپرتیروئیدی در اثر ایجاد یک ندول پرکار در تیروئید ایجاد شود که به این حالت سندرم پلامر گفته

می‌شود و با افتالموپاتی انفیلتراتیو و درموپاتی بیماری گریوز همراه نمی‌باشد. در مواردی علایم هیپوتیروئیدی نیز ممکن است ایجاد شوند.

نئوپلاسم‌های تیروئید

معیارهای بالینی زیر جهت تشخیص ماهیت یک ندول تیروئیدی دارای اهمیت می‌باشند:

۱ـ احتمال نئوپلاسمی بودن ندول‌های منفرد بیشتر از ندول‌های متعدد می‌باشد.

۲ـ احتمال نئوپلاستیک بودن ندول‌های مشاهده شده در افراد جوان‌تر بیشتر از بیماران مسن می‌باشد.

۳ـ احتمال نئوپلاستیک بودن ندول‌ها در مردان بیشتر از زنان می‌باشد.

۴ـ سابقهٔ رادیاسیون به مناطق سر و گردن با افزایش بروز بدخیمی تیروئید همراه است.

۵ـ احتمال خوش‌خیم بودن ندول‌هایی که ید رادیواکتیو را در مطالعات تصویربرداری برداشت می‌کنند (ندول‌های داغ)، بیشتر است.

نکته: قطعی‌ترین اطلاعات در مورد ماهیت یک ندول تیروئیدی، به کمک بررسی مورفولوژیک آن توسط FNA و مطالعهٔ هیستولوژیک بافت به دست آمده توسط جراحی، فراهم می‌گردد.

▫ **آدنوم:** آدنوم تیروئید نئوپلاسم خوش‌خیم ناشی از اپیتلیوم فولیکولی می‌باشد و معمولاً منفرد است. اگرچه اکثر آدنوم‌ها غیرعملکردی هستند، اما تعداد اندکی از آنها هورمون‌های تیروئیدی تولید می‌کنند و تیروتوکسیکوز بالینی ایجاد می‌نمایند.

● **پاتوژنز:** موتاسیون‌های سوماتیک فعال کننده در یکی از دو جزء سیستم پیام‌رسانی گیرندهٔ TSH (اغلب خود گیرنده و به میزان کمتر زیرواحد آلفای Gs)، سبب تولید بیش از حد و مزمن cAMP و در نتیجه رشد سلولی می‌شوند. در ۲۰٪ از آدنوم‌های فولیکولی، موتاسیون‌هایی در انکوژن‌های خانوادهٔ RAS (همانند حدود نیمی از کارسینوم‌های فولیکولی) وجود دارد که احتمال امکان پیشرفت برخی آدنوم‌ها به سمت کارسینوم را افزایش می‌دهد.

● **مورفولوژی:** آدنوم فولیکولر تیروئید به صورت یک ضایعه منفرد، کروی و کپسول دار مشاهده می‌گردد. این ویژگی‌ها در افتراق از گواترهای مولتی ندولر که دارای ندول‌های متعدد در سطح مقطع، عدم فشار به پارانشیم تیروئیدی مجاور و فقدان کپسول می‌باشند، اهمیت دارند.

نکته: از نظر میکروسکوپیک، سلول‌های سازنده به صورت فولیکول‌های متحدالشکلی آرایش یافته و حاوی کلوئید هستند.

الگوی رشد فولیکولی آدنوم‌ها از بافت تیروئیدی غیرنئوپلاستیک مجاور و همچنین گواترهای مولتی ندولر (که در آنها الگوهای رشد پارانشیم ندولر و بافت سالم تیروئید مشابه هم می‌باشند)، کاملاً متمایز است.

نکته: تغییرات پاپیلار، نمای تیپیک آدنوم‌ها نبوده و در صورتی که دیده شوند، باید به کارسینوم پاپیلار کپسول‌دار مشکوک شویم.

نکته‌ای ۱۰۰٪ امتحانی: سلول‌های نئوپلاستیک توسط یک کپسول سالم و کاملاً مشخص از پارانشیم اطراف خود مجزا می‌شوند که این کپسول سالم وجه افتراق خوبی جهت تمایز آدنوم از کارسینوم‌های خوب تمایز یافته می‌باشد.

● **علایم بالینی:** اغلب آدنوم‌های تیروئید به شکل ندول بدون درد تظاهر می‌یابند. توده‌های بزرگتر ممکن است علایم موضعی نظیر اشکال بلع به وجود آورند.

نکته: آدنوم‌ها معمولاً در اسکن تیروئید به صورت ندول سرد ظاهر می‌شوند. ۱۰٪ ندول‌های سرد در نهایت بدخیم می‌شوند؛ برعکس، بدخیمی در ندول‌های داغ نادر می‌باشد. با این وجود آدنوم پرکار در اسکن به صورت یک ندول "گرم" یا "داغ" نمایان می‌گردد.

نکته‌ای بسیار مهم: اگرچه FNA روش غربالگری بسیار عالی جهت بررسی اولیه ندول‌های تیروئید می‌باشد ولی افتراق قطعی آدنوم‌ها از کارسینوم فولیکولی فقط براساس بررسی دقیق هیستولوژی نمونه جراحی می‌باشد.

▫ **کارسینوم‌ها:** کارسینوم تیروئید در زنان میانسال و جوان شایع‌تر می‌باشد (به دلیل بروز رسپتور استروژن توسط سلول‌های نئوپلاستیک) ولی شیوع آن در کودکی و پیری در دو جنس یکسان می‌باشد. برخی انواع کارسینوم پاپیلر در اطفال شایع‌تر است.

نکته: انواع سرطان‌های تیروئید به ترتیب شیوع عبارتند از: ۱ـ کارسینوم پاپیلری: (۸۵-۷۵٪)، ۲ـ کارسینوم فولیکولر: (۲۰-۱۰٪)، ۳ـ کارسینوم مدولری: (۵٪) و ۴ـ کارسینوم آناپلاستیک: (کمتر از ۵٪)

نکته: اکثر کارسینوم‌های تیروئید از اپی‌تلیوم فولیکولر مشتق می‌گردند. مگر کارسینوم مدولری که از سلول‌های پارافولیکولر یا سلول‌های C منشأ می‌یابند.

● **پاتوژنز:** عوامل متعدد ژنتیکی و محیطی در پاتوژنز سرطان تیروئید نقش دارند:

۱ـ **فاکتورهای ژنتیک:** سرطان‌های مدولاری فامیلی تیروئید، بیشتر موارد ارثی سرطان تیروئید را تشکیل می‌دهند در حالی که سرطان‌های پاپیلاری و فولیکولی ارثی، بسیار نادرند.

الف) کارسینوم‌های پاپیلاری تیروئید: بازآرایی[1] کروموزومی و موتاسیون‌های نقطه‌ای[2]، دو نوع عمدهٔ تغییرات ژنتیکی دخیل در پاتوژنز کارسینوم‌های پاپیلاری تیروئید هستند که هر دوی آن‌ها منجر به فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی MAP کیناز می‌شوند.

نکته: در حدوداً $\frac{1}{5}$ کارسینوم‌های پاپیلاری تیروئید، بازآرایی‌های کروموزومی درگیرکنندهٔ ژن RET رخ می‌دهد.

این بازآرایی‌ها منجر به ایجاد ژن‌های ترکیبی جدیدی به نام ret/PTC می‌شوند که شیوع آن در کانسرهای پاپیلاری اطفال و در زمینهٔ مواجهه با اشعه، بیشتر است.

نکته: در حدود ۱۰-۵٪ این کارسینوم‌ها، ژن NTRK1 دچار بازآرایی می‌شود و در $\frac{1}{3}$-$\frac{1}{2}$ موارد، موتاسیون‌های نقطه‌ای در انکوژن BRAF دیده می‌شود.

ب) کارسینوم فولیکولر تیروئید: در حدود نیمی از این کانسرها، موتاسیون‌هایی در خانواده انکوژن RAS وجود دارد.

ج) کارسینوم‌های مدولاری تیروئید: از سلول‌های C پارافولیکولر منشأ می‌گیرند. نوع فامیلی این کارسینوم‌ها در MEN-2 رخ داده و با موتاسیون‌های پروتوانکوژن RET همراهند. موتاسیون‌های RET در انواع اسپورادیک این کانسرها نیز دیده می‌شوند.

د) کارسینوم‌های آناپلاستیک: بسیار مهاجم و دارای موتاسیون‌های نقطه‌ای در پروتوانکوژن P53 می‌باشند.

۲ـ **عوامل محیطی:** قرارگیری در معرض اشعه‌های یونیزان به خصوص در دهه اول زندگی یکی از مهم‌ترین عوامل مستعدکننده برای ایجاد کانسر تیروئید می‌باشد. در گذشته از اشعه‌های یونیزان برای درمان آکنه و کچلی کودکان استفاده می‌شد. اکثر کانسرهایی که متعاقب اشعه یونیزان ایجاد می‌گردند، سرطان پاپیلری تیروئید هستند و در اغلب آنها بازآرایی ژن RET دیده می‌شود.

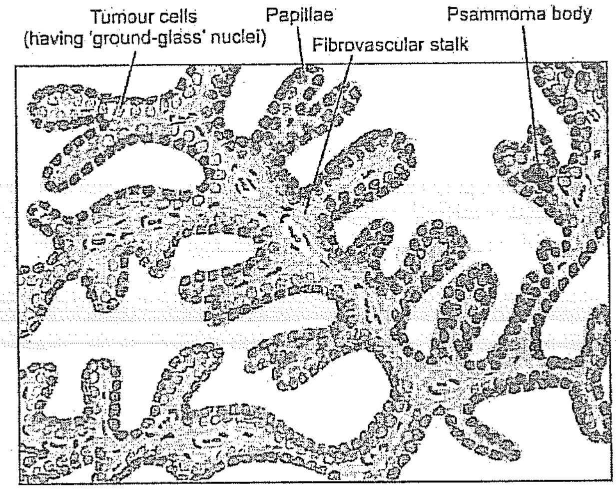
▫ **کارسینوم پاپیلری تیروئید:** این کارسینوم‌ها شایع‌ترین نوع سرطان تیروئید می‌باشند و عمده‌ترین کارسینوم تیروئیدی هستند که در اثر تماس با اشعه یونیزان ایجاد می‌گردند. پروگنوز این تومورها عالی است.

● **مورفولوژی:** این ضایعات ممکن است منفرد یا متعدد، کپسول دار یا ارتشاحی باشند، معمولاً کیستی بوده و دارای مناطقی از فیبروز و کلسیفیکاسیون می‌باشند. در مقطع برش ممکن است نمای گرانولر نشان دهند. تشخیص آنها براساس نماهای هسته‌ای صورت می‌گیرد (شکل ۳-۱۱).

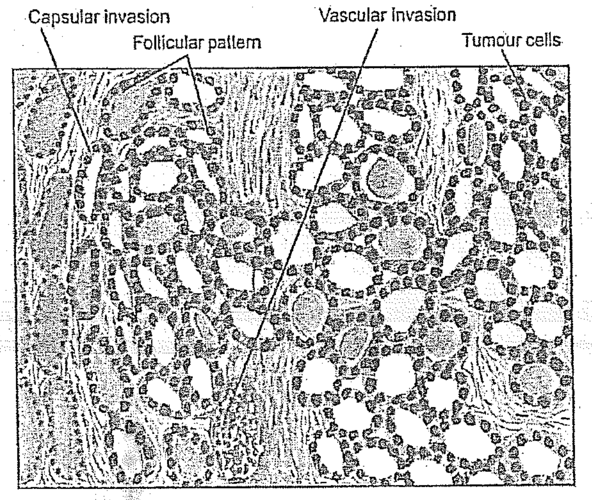
هسته‌های سلول‌های کارسینوم پاپیلار دارای کروماتین پراکنده و بسیار ظریفی هستند که سبب ایجاد نمای شفاف اپتیکی و تشکیل هسته‌های «شیشه مات» (Ground glass) یا آنی یتیم (Orphan Annie) می‌شوند. انکلوزیون‌های داخل هسته‌ای، انکلوزیون‌های کاذب نامیده می‌شوند.

نکته: پاپیلاهای نئوپلاسمی برخلاف ضایعات پاپیلار هیپرپلاستیک دارای مراکز فیبروواسکولر متراکم می‌باشند.

1- Rearrangement
2- Point mutation



شکل ۳-۱۱. کانسر پاپیلری تیروئید



شکل ۴-۱۱. کانسر فولیکولر تیروئید

نکته: اجسام پساموما که شامل ساختارهای کلسیفیه هم مرکز هستند معمولاً در درون ضایعات مشاهده می‌شوند.

نکته: در اکثر موارد انتشار تومور به سیستم لنفی وجود دارد ولی تهاجم به عروق خونی به ویژه ضایعات کوچک‌تر شایع نمی‌باشد.

مثال: خانمی به علت بزرگی تیروئید به پزشک مراجعه کرده و نهایتاً تحت عمل جراحی قرار گرفته است. در بررسی میکروسکوپی بافت تومورال متشکل از سلول‌هایی با هسته نمای شیشه مات (Ground glass) می‌باشد، کدام عبارت زیر در مورد این تومور صادق است؟ (دستیاری - اسفند ۸۵)

الف) در تمامی موارد متاستاز به عقده‌های لنفاوی گردن در هنگام تشخیص وجود دارد.

ب) منشأ سلول‌های تومورال سلول‌های پارافولیکولر (C cell) می‌باشند.

ج) سلول‌های فوق‌الذکر اغلب تشکیل صفحات بزرگ سلولی می‌دهند.

د) ساختمان‌های پاپیلری با اجسام Psammoma در این تومور بارز است.

پاسخ: د

مثال: در بررسی میکروسکوپی یک تومور تیروئید، هسته‌های سلول‌های نئوپلاستیک نمای "شیشه مات" دارند. کدام یک از کارسینوم‌های زیر محتمل‌تر است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۶)

الف) پاپیلری　ب) فولیکولر

ج) آناپلاستیک　د) مدولری

پاسخ: الف

■ **کارسینوم فولیکولار تیروئید: دومین سرطان شایع تیروئید است (۱۵٪ موارد) که در سنین بالاتری نسبت به نوع پاپیلر ایجاد می‌گردد (حداکثر بروز در میانسالی). به علت اینکه این تومور در نواحی دچار کمبود ید رژیم غذایی شایع‌تر است، ممکن است گواتر ندولر زمینه‌ساز ایجاد آن باشد.** شیوع بالای موتاسیون‌های RAS در آدنوم‌ها و کارسینوم‌های فولیکولر، نشان می‌دهد که ممکن است این تومورها، با هم مرتبط باشند.

● مورفولوژی: کارسینوم‌های فولیکولر به شدت انفیلتراتیو یا اندکی تهاجمی هستند به طوریکه تهاجم تومور، در نمای ظاهری از آدنوم‌های فولیکولی قابل افتراق نیست و برای این منظور نیاز به نمونه‌برداری وسیع هیستولوژیک از کپسول تومور جهت رد تهاجم می‌باشد (شکل ۴-۱۱).

نکته: ضایعات فولیکولی که در آنها مشخصات هسته‌ای تیپیک کارسینوم پاپیلری وجود دارد را باید کارسینوم پاپیلری در نظر گرفت.

نکته: اکثر کارسینوم‌های فولیکولار به شکل ندول‌های "سرد" تیروئید پدیدار می‌گردند.

■ کارسینوم مدولری تیروئید: نئوپلاسم نوروآندوکرینی است که برخلاف دیگر کارسینوم‌های تیروئید از سلول‌های پارافولیکولر (C) منشأ می‌گیرد. مشخصات متمایزکننده کارسینوم مدولری تیروئید عبارتند از:

۱ - ترشح کلسی‌تونین. گاهی اوقات نیز سلول‌های تومورال، هورمون‌های پلی‌پپتیدی دیگری نظیر CEA، سوماتوستاتین، سروتونین و VIP ترشح می‌نمایند.

۲ - استرومای آمیلوئیدی در بسیاری از موارد.

۳ - همراهی با سندرم‌های نئوپلازی آندوکرین متعدد (سندرم MEN، 2A یا 2B) یا کارسینوم مدولاری تیروئید فامیلیال (FMTC) در ۲۰٪ موارد (در ۸۰٪ موارد اسپورادیک هستند).

نکته: ایجاد موتاسیون در پروانکوژن RET، زمینه را برای ایجاد کارسینوم مدولری همراه با سندرم‌های MEN 2A یا 2B و همچنین نوع اسپورادیک فراهم می‌کند.

نکته: کارسینوم‌های مدولاری اسپورادیک در بزرگسالان و حداکثر در دهه‌های پنجم تا ششم دیده می‌شوند در حالی‌که کارسینوم‌های همراه با سندرم MEN 2 در افراد جوانتر و حتی در کودکان ایجاد می‌شود.

● مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک کارسینوم‌های مدولار می‌توانند منفرد یا متعدد و در موارد خانوادگی چندکانونی باشند. ضایعات بزرگتر دارای نواحی نکروزه و هموراژیک می‌باشند و می‌توانند به خارج از کپسول انتشار پیدا کنند. مشخصات میکروسکوپی این تومور عبارتند از: حضور سلول‌های چندوجهی (پلی‌گونال) تا دوکی‌شکل و در بسیاری از موارد، رسوبات آمیلویید فاقد سلول در استرومای مجاور (شکل ۵-۱۱ و ۶-۱۱).

نکته: اسکرینینگ افراد خانواده بیمار و مشاهده افزایش کلسی‌تونین یا جهش‌های RET برای تشخیص موارد خانوادگی مفید می‌باشد.

نکته: از نظر موفولوژیک، مناطقی از هیپرپلازی سلول‌های C در پارانشیم تیروئید اطراف تومور در بسیاری از موارد کارسینوم خانوادگی دیده می‌شود ولی در موارد اسپورادیک وجود ندارد.

یادآوری یک نکته ۱۰۰٪ امتحانی: وجود رسوبات آمیلوئید یکی از مهمترین ویژگی تشخیصی کارسینوم مدولری تیروئید می‌باشد.

مثال: مشاهده ماده آمیلوئید در بین سلول‌های تومور در تیروئید به تشخیص کدام یک از کارسینوم‌های زیر کمک می‌کند؟ (مهر ۷۸)

الف) Medullary　ب) Papillary

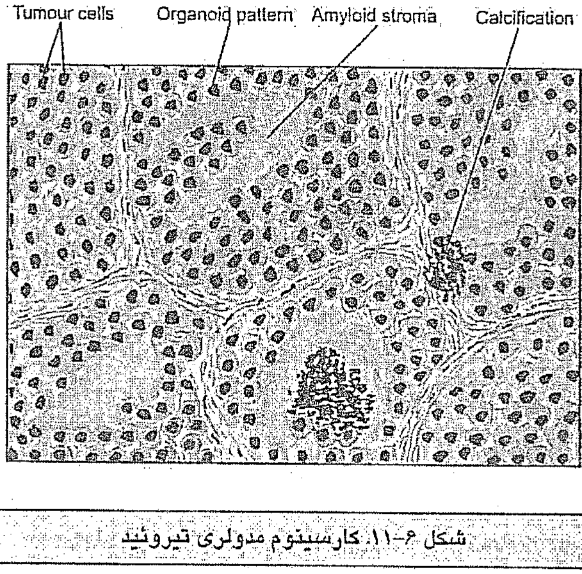
ج) Follicular　د) Anaplastic

پاسخ: الف

مثال: بیمار، مرد ۵۶ ساله‌ای است که با توده گردنی و دیسفاژی و خشونت صدا مراجعه نموده است. در بررسی هیستوپاتولوژی ضایعه، پرولیفراسیون سلول‌های دوکی پلی‌گونال به صورت جزایر و دستجات سلولی وجود دارد که در لابه‌لای آن



شکل ۵-۱۱. کارسینوم مدولری تیروئید. به رسوب ماده آمیلوئید توجه کنید.



شکل ۶-۱۱. کارسینوم مدولری تیروئید

رسوب ماده آمیلوئید دیده می‌شود. کدام بیماری محتمل‌تر است؟
(دستیاری ـ اسفند ۸۰)

الف) کارسینوم آناپلاستیک
ب) کارسینوم فولیکولر
ج) کارسینوم پاپیلری
د) کارسینوم مدولری

پاسخ: د

مثال: در بررسی میکروسکوپی تومور تیروئید، سلول‌های چندوجهی تا دوکی‌شکل به فرم آشیانه‌های سلولی همراه با تجمعات آمیلوئید دیده می‌شود. در رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی رنگ‌پذیری مثبت برای کلسی‌تونین در سلول‌های تومور دیده می‌شود. تشخیص این تومور با کدامیک از گزینه‌ها مطابقت دارد؟
(پرانترنی ـ شهریور ۸۳)

الف) کارسینوم مدولری (Medullary Carcinoma)
ب) کارسینوم فولیکولر (Follicular Carcinoma)
ج) کارسینوم پاپیلر (Papillary Carcinoma)
د) کارسینوم آناپلاستیک (Anaplastic Carcinoma)

پاسخ: الف

مثال: خانم ۲۵ ساله‌ای به علت وجود ندول تیروئید و خشونت صدا تحت عمل جراحی تیروئیدکتومی یک طرفه قرار می‌گیرد. در بررسی ظاهری ندول بدون کپسول و به قطر ۴ سانتی‌متر همراه با نکروز و خونریزی و در بررسی ریزبینی سلول‌های چندوجهی تا دوکی‌شکل در دستجاتی به شکل جزایر منظم و با اندازه متفاوت و نیز ترابکول قرار گرفته‌اند که در بسیاری از نقاط همراه با رسوب فراوان ترکیبات آمیلوئید می‌باشند. در رابطه با این بیماری کدام گزینه صحیح است؟
(پرانترنی ـ اسفند ۸۵)

الف) شایع‌ترین تظاهر بیماری افزایش سطح کلسیم یونیزه سرم است.
ب) در افرادی که در طول دو دهه اول زندگی در معرض پرتوهای یونیزه قرار گرفته‌اند بیشتر دیده می‌شود.
ج) در نزدیک به ۲۰٪ موارد مرتبط با سندرم نئوپلاسم آندوکرین متعدد (MEN) می‌باشد.
د) در مناطقی از دنیا که کمبود ید در رژیم غذایی وجود دارد بیشتر دیده می‌شوند.

پاسخ: ج

مثال: کدام یک از تومورهای تیروئید در سندرم MEN دیده می‌شود؟
(دستیاری ـ اسفند ۸۷)

الف) توموری که دارای ساختمان‌های پاپیلری در بافت و Inclusion داخل هسته‌ای باشد.
ب) توموری که دارای رسوب آمیلوئید در مناطقی از بافت تومور است.
ج) توموری که عمدتاً دارای فولیکول‌های تیروئیدی زیاد به همراه دست‌اندازی به کپسول است.
د) توموری که از سلول‌های B در زمینه تیروئیدیت هاشیموتو نشأت می‌گیرد.

پاسخ: ب

▣ **کارسینوم آناپلاستیک تیروئید:** این کارسینوم‌ها از مهاجم‌ترین نئوپلاسم‌ها می‌باشند که تقریباً در تمامی موارد **منجر به مرگ** می‌شوند. سن این افراد نسبت به مبتلایان به سایر کانسرهای تیروئید **بالاتر** و به طور متوسط **۶۵ سال** است.

نکته: نیمی از بیماران سابقهٔ گواتر مولتی ندولر، ۲۰٪ آنها سابقهٔ یک کارسینوم تمایز یافته و ۳۰-۲۰٪ بقیه، دارای یک تومور تمایز یافتهٔ تیروئید (اغلب پاپیلاری) به طور همزمان هستند.

بنابراین تصور بر این است که کارسینوم‌های آناپلاستیک از عدم تمایز **تومورهای تمایز یافته‌تر در نتیجهٔ یک یا چند تغییر ژنتیک (شامل از دست رفتن عملکرد** P_{53}) خاصل می‌شوند.

◉ **مورفولوژی:** این تومورها **توده‌های بزرگی** ایجاد می‌کنند که سریعاً رشد کرده و به ساختارهای گردنی مجاور انتشار می‌یابند. از نظر میکروسکوپیک این نئوپلاسم‌ها از سلول‌های بسیار آناپلاستیک که ممکن است به شکل **سلول‌های ژآنت پلئومورف، سلول‌های دوکی سارکوماتو، ترکیبی از این دو و یا** سلول‌های کوچک باشند، تشکیل شده‌اند.

◉ **علایم بالینی:** متاستاز دوردست شایع است ولی علت مرگ بیماران، **بیشتر ناشی از رشد تهاجمی موضعی و نارسایی ساختارهای حیاتی گردنی** می‌باشد.

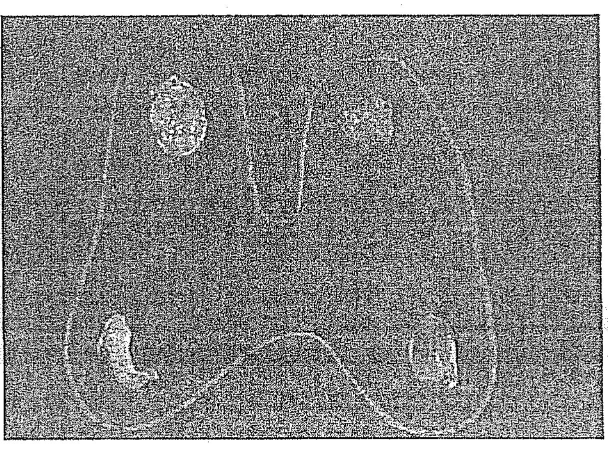
غدد پاراتیروئید

▣ **هیپرپاراتیروئیدی اولیه:** هیپرپاراتیروئیدی اولیه، از شایع‌ترین اختلالات آندوکرین و از علل مهم **هیپرکلسمی** است. شیوع ضایعات گوناگون پاراتیروئید که سبب پرکاری آن می‌شوند به صورت زیر است (**شکل ۷-۱۱**): **۱ـ آدنوم: (۸۰-۷۵٪)، ۲ـ هیپرپلازی اولیه (منتشر یا ندولر): (۱۵-۱۰٪) و ۳ـ کارسینوم پاراتیروئید:** (کمتر از ۵٪).

نکته: در بیش از ۹۵٪ موارد، پرکاری پاراتیروئید اولیه به علت **آدنوم‌های اسپورادیک یا هیپرپلازی اسپورادیک پاراتیروئید** رخ می‌دهد. نقایص ژنتیکی شناخته شده در پرکاری پاراتیروئید اولیه فامیلی عبارتند از: **سندرم‌های MEN** خصوصاً MEN-1 و MEN-2A.

نکته: **هیپرکلسمی هیپوکلسی‌یوریک فامیلی به علت موتاسیون‌های غیرفعال کنندهٔ ژن گیرندهٔ حساس به کلسیم (CASR)** بر روی سلول‌های پاراتیروئید، رخ می‌دهد و منجر به ترشح مداوم PTH می‌شود.

◉ **مورفولوژی:** در ۸۰-۷۵٪ موارد یکی از پاراتیروئیدها حاوی یک آدنوم منفرد به صورت یک ندول نرم و مدور می‌باشد که توسط کپسول ظریفی احاطه شده است و برعکس هیپرپلازی اولیه، بقیه مناطق غده غالباً طبیعی یا کمی



شکل ۷-۱۱. هیپرپلازی پاراتیروئید

چروکیده می‌باشند. آدنوم‌های پاراتیروئید در تقریباً همه موارد به یک غده محدود می‌شوند. اغلب آدنوم‌های پاراتیروئید بین ۰/۵ تا ۵ گرم وزن دارند.

از نظر میکروسکوپیک، آدنوم‌ها معمولاً از سلول‌های اصلی (Cheif) چند ضلعی و تقریباً یک شکل با هسته مرکزی تشکیل شده‌اند و معمولاً آشیانه‌های بزرگتر حاوی سلول‌های دارای سیتوپلاسم گرانولر ائوزینوفیلیک (سلول اکسی‌فیل) نیز دیده می‌شوند که توسط یک کپسول فیبرو جدا شده‌اند. اشکال میتوزی نادرند.

نکته: برخلاف بافت طبیعی پاراتیروئید، آدنوم‌ها فاقد بافت چربی هستند (۱۰۰٪ امتحانی).

هیپرپلازی پاراتیروئید به طور کاراکتریستیک فرآیندی چند غده‌ای است. شایع‌ترین الگوی میکروسکوپی دیده شده در این موارد، هیپرپلازی سلول‌های Cheif می‌باشد که ممکن است سبب درگیری منتشر یا مولتی ندولر غدد شود. با شیوع کمتر، سلول‌های هیپرپلاستیک دارای سیتوپلاسم شفاف فراوانی می‌باشند و به این علت هیپرپلازی سلول‌های شفاف آبی (Water-clear cell) نامیده می‌شوند.

کارسینوم‌های پاراتیروئید معمولاً تومورهای سفت و سختی می‌باشد که به واسطه فیبروز یا رشد انفیلتراتیو به بافت‌های اطراف چسبیده‌اند. کارسینوم‌های پاراتیروئید از آدنوم‌ها بزرگتر بوده و تقریباً همیشه از ۵ تا بیش از ۱۰ گرم وزن دارند. کارسینوم‌های پاراتیروئید به صورت تیپیک، اختلالات تک‌غده‌ای هستند و در اکثریت موارد Cheif cellها، سلول‌های غالب می‌باشند.

تنها دو معیار برای تشخیص بدخیمی وجود دارد که عبارتند از: ۱- تهاجم به بافت اطراف و ۲- انتشار متاستاتیک.

نکته: تشخیص قطعی بدخیمی، معمولاً وابسته به وجود شواهدی از تهاجم یا متاستاز می‌باشد (۱۰۰٪ امتحانی).

تغییرات مورفولوژیک در سایر ارگان‌ها که نیاز به توجه خاص دارند در استخوان و کلیه‌ها یافت می‌شوند. در استخوان‌ها به دلیل فعالیت بیش از اندازهٔ استئوکلاست‌ها، ماتریکس استخوان از دست می‌رود و همزمان فعالیت استئوبلاست‌ها نیز افزایش یافته و ترابکول‌های جدید ایجاد می‌شوند. استخوان جدید دارای ترابکول‌های ظریف شبیه به ترابکول‌های استئوپوروز می‌باشد.

نکته: در موارد شدید، کورتکس استخوان بسیار نازک شده و مغز استخوان دارای مقادیر زیادی از بافت فیبروتیک به همراه کانون‌هایی از خونریزی و کیست می‌باشد (Osteitis fibrosa cystica).

نکته: تومورهای قهوه‌ای رنگ در هیپرپاراتیروئیدی درواقع شامل تجمعات استئوکلاست‌ها، سلول‌های ژآنت راکتیو و اجزای حاصل از خونریزی می‌باشند.

نکته: هیپرکلسمی ناشی از PTH می‌تواند زمینه‌ساز ایجاد سنگ‌های ادراری (نفرولیتیاز) و کلسیفیکاسیون توبول‌ها و بافت انترستشیال کلیه (نفروکلسینوز) باشد.

نکته: کلسیفیکاسیون ثانویه به هیپرکلسمی ممکن است در معده، ریه، میوکارد و عروق خونی نیز دیده شود.

● تغییرات مولکولی در تومورهای پاراتیروئید: دو ژن که عملکردشان در این تومورها تحت تأثیر قرار می‌گیرد عبارتند از:

۱ ـ PRAD1 (ژن ۱ آدنوماتوز پاراتیروئید) که روی کروموزوم 11q قرار دارد.

۲ ـ دومین ناهنجاری شایع، ژن سرکوبگر تومور MEN1 را بر روی کروموزوم 11q13 درگیر می‌کند.

نکته: تقریباً در ۳۰-۲۰٪ از تومورهای پاراتیروئید که با سندرم MEN1 همراه نیستند نیز موتاسیون‌هایی در ژن MEN1 دیده می‌شود.

● علائم بالینی: معمولاً هیپرپاراتیروئیدی اولیه، در بالغین رخ می‌دهد و در زنان ۳ برابر شایع‌تر از مردان است. شایع‌ترین تظاهر هیپرپاراتیروئیدی اولیه، افزایش سطح کلسیم یونیزه می‌باشد. به عبارت دیگر هیپرپاراتیروئیدی اولیه شایع‌ترین علت هیپرکلسمی بدون علامت (Silent) است. مهم‌ترین علت هیپرکلسمی آشکار بالینی در بالغین، بدخیمی است. پروگنوز مبتلایان به هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی، ضعیف است.

سطح سرمی PTH در هیپرپاراتیروئیدی اولیه به‌طور نامتناسبی نسبت به سطح کلسیم سرم افزایش می‌یابد ولی سطح آن در هیپرکلسمی ناشی از بیماری‌های غیرپاراتیروئیدی، پایین یا غیرقابل اندازه‌گیری می‌باشد. سایر اختلالات آزمایشگاهی در هیپرپاراتیروئیدی اولیه عبارتند از: هیپوفسفاتمی و افزایش دفع کلسیم و فسفر از ادرار.

■ هیپرپاراتیروئیدی ثانویه: شایع‌ترین علت آن نارسایی کلیوی می‌باشد. کاهش سطح کلسیم سرم به هر علتی منجر به افزایش فعالیت پاراتیروئید خواهد شد.

● مورفولوژی: در هیپرپلازی ثانویه، غدد پاراتیروئید هیپرپلاستیک بوده و از نظر میکروسکوپیک در غدد هیپرپلاستیک، سلول‌های Cheif یا سلول‌های دارای سیتوپلاسم شفاف فراوان (سلول‌های شفاف آبی) افزایش یافته‌اند و تعداد سلول‌های چربی کاهش می‌یابند.

نکته: ناهنجاری استخوانی (استئودیستروفی کلیوی) و سایر تغییرات مربوط به مازاد PTH از هیپرپاراتیروئیدی اولیه خفیف‌تر می‌باشند و سطح سرمی کلسیم تقریباً طبیعی است.

نکته: کلسیفیلاکسی عبارت است از کلسیفیکاسیون متاستاتیک عروق خونی (ناشی از هیپرفسفاتمی) که می‌تواند سبب آسیب ایسکمیک شدید در پوست و سایر اندام‌ها شود.

نکته: ممکن است در تعداد کمی از بیماران، فعالیت پاراتیروئید، اتونوم و بیش از حد شده و منجر به هیپرکلسمی شود که به این روند، هیپرپاراتیروئیدی ثالثیه می‌گویند.

مثال: بیماری با نارسایی مزمن کلیه که سال‌هاست تحت دیالیز قرار دارد، در حرکت سریعی دچار شکستگی استخوان هومروس می‌شود. در رادیوگرافی نمای مولتی‌کیستیک در ناحیه شکستگی مشاهده می‌گردد. در بیوپسی ضایعه فوق، محتمل‌ترین یافته کدام است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۷)

الف) نمای موزائیکی در استخوان

ب) تشکیل استئوئید فراوان بدون مینرالیزاسیون

ج) وجود فضای کیستیک پر از خون با حاشیه فیبروز

د) تجمع استخوان‌های ظریف با هیستولوژی نرمال

پاسخ: ج

■ هیپوپاراتیروئیدی: شیوع هیپوپاراتیروئیدی نسبت به هیپرپاراتیروئیدی بسیار کمتر می‌باشد. علل اصلی هیپوپاراتیروئیدی عبارتند از:

۱ ـ تخلیه از طریق جراحی (Surgical ablation): برداشتن اشتباهی پاراتیروئیدها در جریان تیروئیدکتومی.

۲ ـ فقدان مادرزادی: معمولاً همراه با آپلازی تیموس و نقایص قلبی در سندرم دی‌ژرژ رخ می‌دهد.

۳ ـ هیپوپاراتیروئیدی خودایمنی: یک سندرم ارثی چند غده‌ای ناشی از اتوآنتی‌بادی بر علیه اندام‌های متعدد غددی می‌باشد (پاراتیروئید، تیروئید، آدرنال‌ها و پانکراس).

نکته: گاهی در این بیماران، کاندیدیاز مزمن جلدی مخاطی، دیده می‌شود که مطرح‌کننده نقص زمینه‌ای در عملکرد سلول‌های T می‌باشد.

تظاهرات بالینی اصلی در هیپوپاراتیروئیدی عبارتند از:
۱ ـ افزایش تحریک‌پذیری عصبی ـ عضلانی (سوزش و خارش پوست، اسپاسم درهم کشیدن چهره و اسپاسم کارپوپدال یا تتانی)، **۲ ـ آریتمی‌های قلبی**، **۳ ـ افزایش فشار داخل جمجمه**، **۴ ـ تشنج**

پانکراس آندوکرین

پانکراس حاوی ۴ نوع سلول اصلی است:
۱ ـ β (بتا): انسولین تولید می‌کنند که قوی‌ترین هورمون آنابولیک است.
۲ ـ α (آلفا): مترشحه گلوکاگون است.
۳ ـ δ (دلتا): حاوی سوماتواستاتین است که آزادسازی انسولین و گلوکاگون را مهار می‌کند.
۴ ـ PP: حاوی **پلی‌پپتید پانکراسی منحصر به فردی است (VIP)**[1] که چندین اثر گوارشی دارد.

■ **دیابت ملیتوس**: دیابت ملیتوس یک بیماری منفرد نیست بلکه شامل گروهی از اختلالات متابولیک می‌باشد که ویژگی مشترک آنها، هیپرگلیسمی در **نتیجهٔ نقایصی در ترشح انسولین**، عمل آن و یا به طور شایع‌تر هر دو می‌باشد. دیابت، علت اصلی **بیماری کلیوی مرحله انتهایی، کوری بزرگسالی و قطع غیرتروماتیک اندام تحتانی** در ایالات متحده است. به‌علاوه خطر ایجاد **بیماری شریان کرونر و عروق مغزی** را افزایش می‌دهد.

● **تشخیص**: سطح گلوکز خون به طور طبیعی در یک محدودهٔ بسیار باریک بین 70-120mg/dL حفظ می‌شود. **تشخیص دیابت** توسط افزایش گلوکز خون طبق هریک از سه مورد زیر مطرح می‌شود:
۱ ـ غلظت گلوکز خون تصادفی به میزان 200mg/dL یا بیشتر همراه با علایم و نشانه‌های کلاسیک.
۲ ـ غلظت گلوکز ناشتا به میزان 126mg/dL یا بیشتر در بیش از یک مورد.
۳ ـ تست تحمل خوراکی گلوکز غیرطبیعی (OGTT) که در آن غلظت گلوکز، 200mg/dL یا بیشتر ۲ ساعت پس از مصرف مقدار استانداردی کربوهیدرات (75mg گلوکز) می‌باشد.
اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، دارای یک طیف است به‌طوریکه:
۱ ـ اگر میزان گلوکز ناشتای سرم کمتر از 110mg/dL و یا کمتر از 140mg/dL پس از OGTT باشد، طبیعی در نظر گرفته می‌شود.
۲ ـ گلوکز ناشتای سرم بیش از ۱۱۰ ولی کمتر از 126mg/dL یا OGTT بیش از ۱۴۰ ولی کمتر از 200mg/dL، عدم تحمل گلوکز در نظر گرفته می‌شود. سالانه ۱۰-۵٪ این بیماران به دیابت تمام عیار مبتلا می‌شوند. به علاوه این افراد در معرض خطر بیماری‌های قلبی عروقی قرار دارند.

● **طبقه‌بندی**: علل زمینه‌ای هیپرگلیسمی بسیار گسترده‌اند. اکثریت موارد دیابت در یکی از دو گروه عمدهٔ زیر جای می‌گیرند:
۱ ـ دیابت نوع ۱ با کمبود مطلق ترشح انسولین به علت **تخریب سلول‌های بتای پانکراس** در نتیجهٔ یک حملهٔ اتوایمیون، شناخته می‌شود و **تقریباً ۱۰٪ کل موارد** را تشکیل می‌دهد.
۲ ـ دیابت نوع ۲ به علت ترکیبی از **مقاومت محیطی به فعالیت انسولین و پاسخ جبرانی ناکافی ترشح انسولین توسط سلول‌های β (کمبود نسبی انسولین)** رخ می‌دهد. تقریباً ۹۰-۸۰٪ بیماران، دیابت نوع ۲ دارند.

■ **فیزیولوژی طبیعی انسولین و هومئوستاز گلوکز**: هومئوستاز طبیعی گلوکز توسط ۳ فرایند مرتبط، شدیداً تنظیم می‌شود: ۱) تولید گلوکز در کبد؛ ۲) برداشت گلوکز و مصرف آن در بافت‌های محیطی (خصوصاً عضلهٔ اسکلتی)؛ ۳) اعمال انسولین و هورمون‌های مقابله کننده.

نکته: عملکرد متابولیک اصلی انسولین، **افزایش میزان انتقال گلوکز به سلول‌های عضلانی مخطط** (شامل میوکارد) و به میزان کمتر، **آدیپوسیت‌ها** است که مجموعاً ۲/۳ کل وزن بدن را تشکیل می‌دهند. برداشت گلوکز در سایر بافت‌های محیطی خصوصاً مغز، **غیروابسته به انسولین** است.

■ **پاتوژنز دیابت ملیتوس نوع ۱**: دیابت نوع ۱ بیشتر در **دوران کودکی** ایجاد می‌شود و در زمان بلوغ، تظاهر می‌یابد و با افزایش سن **پیشرفت** می‌کند. بیشتر مبتلایان به دیابت نوع ۱ به مصرف **انسولین خارجی** جهت بقا نیازمندند و بدون آن به عوارض متابولیک خطرناک مانند **کتواسیدوز و کوما** مبتلا می‌شوند. هرچند بروز بالینی دیابت نوع ۱ **ناگهانی** است، در حقیقت این بیماری در نتیجهٔ یک **حملهٔ اتوایمیون مزمن علیه سلول‌های β** رخ می‌دهد که معمولاً سال‌ها پیش از ظهور بیماری آغاز می‌شود.

نکته: تظاهرات کلاسیک بیماری پس از **تخریب ۹۰٪ سلول‌های β** ظاهر می‌شوند. چندین مکانیسم (که احتمالاً مرتبط با هم هستند)، در تخریب پیشروندهٔ سلول‌های β شرکت می‌کنند:
۱ ـ لنفوسیت‌های CD_8^+ T علیه آنتی ژن‌های سلول β واکنش داده و سبب تخریب آن‌ها می‌شوند. در موارد نادر، بررسی ضایعات در مراحل فعال اولیه بیماری، نشانگر **نکروز سلولی و انفیلتراسیون لنفوسیتی در جزایر** است که به آنها **انسولیت**[2] می‌گویند.
۲ ـ **سیتوکین‌های موضعی شامل IFN-γ** (تولید شده توسط سلول‌های T) و **INF و IL-1** (تولید شده توسط ماکروفاژها) به سلول‌های β آسیب می‌رسانند.
۳ ـ **اتوآنتی‌بادی‌ها** علیه گستره‌ای از آنتی‌ژن‌های سلول β شامل **انسولین و گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز** در خون ۸۰-۷۰٪ بیماران یافت شده و ممکن است در آسیب جزایر نقش داشته باشند.
دیابت نوع ۱، الگوی پیچیده‌ای از **ارتباط ژنتیکی** دارد و ژن‌های مستعد کنندهٔ فرضی در حداقل ۲۰ ناحیهٔ کروموزومی، یافت شده‌اند. جایگاه مستعد کنندهٔ اصلی برای دیابت نوع ۱ در منطقهٔ کد کنندهٔ مولکول‌های MHC کلاس II بر **کروموزوم 6p21 (HLA-D)** قرار دارد.

■ **پاتوژنز دیابت ملیتوس نوع ۲**: پاتوژنز دیابت نوع ۲، **ناشناخته** باقی مانده است. **فاکتورهای محیطی** مانند سبک زندگی شهری و عادات غذایی، نقش واضحی در پاتوژنز بیماری دارند. با این حال، **عوامل ژنتیکی** حتی نسبت به دیابت نوع ۱، مهمتر هستند و ارتباط با ژن‌های دیابتوژن متعددی نشان داده شده است. **برخلاف دیابت نوع ۱، این بیماری با ژن‌های دخیل در تحمل و تنظیم ایمنی ارتباط ندارد و شواهدی مبنی بر اتوایمیون بودن دیابت نوع ۲ وجود ندارد.**
۱ ـ کاهش توانایی بافت‌های محیطی در پاسخ به انسولین (مقاومت به انسولین).
۲ ـ اختلال عملکرد سلول β که به صورت ترشح ناکافی انسولین در مواجهه با مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی تظاهر می‌یابد.
در بیشتر موارد، مقاومت به انسولین **واقعهٔ اولیه** است و با افزایش میزان **اختلال عملکرد سلول β** دنبال می‌شود.

● **چاقی و مقاومت به انسولین**: چاقی احشایی در بسیاری از مبتلایان به دیابت نوع ۲ دیده می‌شود. مقاومت به انسولین، حلقهٔ اتصالی چاقی و دیابت است. مسیرهای احتمالی که منجر به مقاومت به انسولین می‌شوند عبارتند از:
۱ ـ اسیدهای چرب آزاد (FFAs): براساس مطالعات، بین FFAs پلاسما در حال ناشتا و حساسیت به انسولین، **رابطهٔ معکوسی** وجود دارد. این اثرات لیپوتوکسیک FFAها احتمالاً از طریق **کاهش فعالیت پروتئین‌های پیام رسان کلیدی انسولین** عمل می‌کنند.
۲ ـ آدیپوسیتوکین‌ها و مقاومت به انسولین: بافت چربی قادر به آزادسازی هورمون‌هاست. پروتئین‌های آزاد شونده از بافت چربی به گردش خون سیستمیک (از جمله **لپتین، آدیپونکتین و رزیستین**) را آدیپوسیتوکین می‌نامند. **تغییر سطح این پروتئین‌ها با مقاومت به انسولین ارتباط دارد.**

نکته: سطح **آدیپونکتین** در چاقی و مقاومت به انسولین، کاهش و در مقابل **سطح رزیستین در چاقی افزایش** می‌یابد.
۳ ـ PPARγ و تیازولیدین‌دیون‌ها (TZD): TZDها گروهی از ترکیبات ضد دیابتی با اثر بر گیرندهٔ PPARγ هستند. این گیرنده بیش از همه در **بافت چربی** بیان می‌شود و توسط TZDها فعال شده و منجر به تعدیل بیان ژنی آدیپوسیت‌ها می‌گردد.

1- Vasoactive intestinal peptide
2- Insulitis

جدول ۲-۱۱. مقایسهٔ دیابت ملیتوس نوع ۱ و ۲

پارامتر	نوع ۱	نوع ۲
▫ بالینی		
	بروز قبل از ۲۰ سالگی وزن طبیعی کاهش شدید انسولین خون آنتی‌بادی علیه سلول‌های جزایر کتواسیدوز شایع است	بروز بعد از ۳۰ سالگی چاقی افزایش انسولین خون (در ابتدا)؛ سطح انسولین طبیعی یا کم شده است (در مراحل بعدی) فاقد آنتی بادی علیه سلول‌های جزایر کتواسیدوز نادر است؛ کومای هیپراسمولار غیرکتوتیک
▫ ژنتیک		
	وقوع همزمان در دوقلوها به میزان ۷۰-۳۰٪ ارتباط با ژن‌های HLA از کلاس MHC-II	وقوع همزمان در دوقلوها به میزان ۹۰-۵۰٪ عدم ارتباط با HLA ارتباط با ژن‌های دیابتوژنیک
▫ پاتوژنز		
	تخریب اتوایمیون سلول‌های β به‌واسطهٔ سلول‌های T و واسطه‌های هومورال فقدان مطلق انسولین	مقاومت به انسولین در عضلهٔ اسکلتی، بافت چربی و کبد اختلال فانکشن سلول β و کمبود نسبی انسولین
▫ سلول‌های جزایر (Islet cells)		
	انسولیت زودرس (Early Insulitis) آتروفی و فیبروز قابل توجه تخلیهٔ سلول β	عدم انسولیت آتروفی کانونی و رسوب آمیلوئید کاهش خفیف سلول β

نکته: خانواده‌ای از پروتئین‌ها به نام **سیرتویین‌ها (Sirtuin)** که در روند پیری نقش دارند، در دیابت نیز مؤثر می‌باشند.

نکته: علی‌رغم ارتباط با چندین جایگاه مستعد کننده در دیابت نوع ۱ و ۲، **هیچ نقص ژنی منفردی را نمی‌توان زمینه ساز این بیماری‌ها دانست.**

▫ مورفولوژی دیابت و عوارض درازمدت آن

⊙ **بیماری دیابتی عروق بزرگ:** که شاخص آن تسریع آترواسکلروز آئورت و شریان‌های بزرگ و متوسط است. با وجود آنکه **شریان‌های بزرگ کلیوی** نیز دچار آترواسکلروز شدید می‌گردند ولی مخرب‌ترین تأثیر دیابت در کلیه، در سطح **گلومرول‌ها و میکروسیرکولاسیون** می‌باشد. **آرتریولواسکلروز هیالن** که در هیپرتانسیون مشاهده می‌گردد در افراد دیابتیک **شدیدتر و شایع‌تر** است اما **برای دیابت اختصاصی نمی‌باشد** و ممکن است در سالمندان غیردیابتیک، بدون وجود هیپرتانسیون نیز وجود داشته باشد. این عارضه به مدت زمان بیماری و سطح فشار خون وابسته می‌باشد.

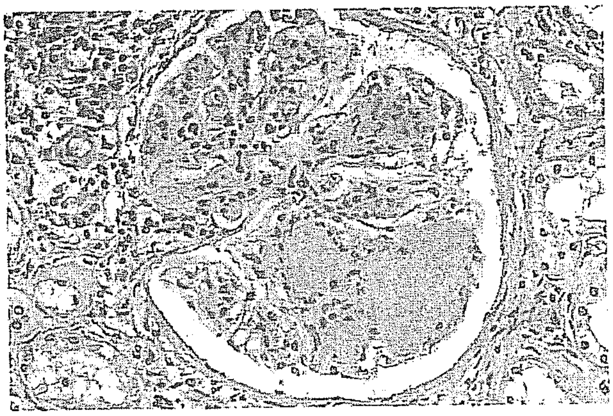
⊙ **میکروآنژیوپاتی دیابتی:** یکی از شایع‌ترین ویژگی‌های دیابت، **ضخیم‌شدگی منتشر غشاهای پایه** می‌باشد که در مویرگ‌های پوست، عضلات اسکلتی، شبکیه، گلومرول‌ها و مدولای کلیوی مشخص‌تر از مناطق دیگر است. در افراد دیابتیک **بازال لامینا عریض** شده و گاه با لایه‌های هم مرکز ماده هیالین جایگزین می‌گردد که معمولاً حاوی **کلاژن IV** می‌باشد.

⊙ **نفروپاتی دیابتی:** در نفروپاتی دیابتی سه ضایعهٔ مهم دیده می‌شود:

الف) ضایعات گلومرولی که مهمترین آنها، ضخیم شدگی غشاء پایه مویرگی، اسکلروز مزانژیال منتشر و گلومرولواسکلروز ندولر (ضایعهٔ کیمل اشتیل ـ ویلسون) است.

گلومرولواسکلروز ندولی (ضایعهٔ کیمل اشتیل ـ ویلسون) نوعی ضایعهٔ گلومرولی است که با **رسوبات توپی شکل ماتریکس لایه‌لایه در محیط گلومرول** همراه است. به این ندول‌های PAS مثبت که معمولاً حاوی سلول‌های مزانژیال به دام افتاده می‌باشند، ضایعهٔ کیمل اشتیل ـ ویلسون می‌گویند (شکل ۸-۱۱).

نکته: اسکلروز مزانژیال منتشر در افراد پیر یا مبتلا به **هیپرتانسیون** نیز دیده می‌شود در حالی که نوع ندولر گلومرولواسکلروز (پس از رد کردن انواع غیر معمول نفروپاتی‌ها)، اساساً **پاتوگنومونیک** دیابت می‌باشد.



شکل ۸-۱۱. گلومرولواسکلروز ندولر در دیابت طولانی مدت (ضایعه کیمل اشتیل ـ ویلسون)

نکته: هر دو نوع گلومرولواسکلروز (منتشر و ندولر)، به حدی **ایسکمی** ایجاد می‌کنند که سبب **تشکیل اسکار در کلیه‌ها** شده و نهایتاً به صورت **گرانول‌های ریزی در سطح کورتیکال** تظاهر می‌یابد.

ب) **ضایعات عروقی کلیه** به صورت **آترواسکلروز و خصوصاً آرتریولواسکلروز**، فقط بخشی از درگیری سیستمیک عروق خونی در افراد دیابتیک می‌باشند.

ج) **پیلونفریت:** یک التهاب حاد یا مزمن کلیه می‌باشد و معمولاً در **بافت بینابینی** آغاز شده و سپس به توبول‌ها گسترش می‌یابد. این عارضه در افراد دیابتیک شایع‌تر و شدیدتر می‌باشد.

نکته: **پاپیلیت نکروزان** یک شکل خاص از پیلونفریت حاد است که در افراد دیابتیک **شایع‌تر** می‌باشد.

● عوارض چشمی دیابت: گرفتاری چشمی می‌تواند به صورت رتینوپاتی، کاتاراکت یا گلوکوم باشد. رتینوپاتی به دو شکل می‌باشد:

الف) رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو (Background): که شامل خونریزی داخل رتین یا پره‌رتینال، اگزودای رتین، میکروآنوریسم، اتساع وریدی، ادم و از همه مهمتر میکروآنژیوپاتی می‌باشد. اگزودای رتین می‌تواند نرم (میکروانفارکت) یا سخت (رسوب پروتئین و لیپید پلاسما) باشند.

میکروآنوریسم‌ها، اتساعات پراکندهٔ کیسه‌ای شکلی در مویرگهای رتینال ـ کوروئیدال می‌باشند و در افتالموسکوپی به شکل نقاط کوچک قرمز رنگ دیده می‌شوند. این اتساعات در مناطقی که به دلیل از بین رفتن پری‌سیت‌ها ضعیف شده‌اند، بوجود می‌آیند.

نکته : میکروآنژیوپاتی در اثر از بین رفتن پری‌سیت‌های مویرگ‌ها و ضعیف‌شدن کانونی ساختار مویرگ ایجاد می‌شود.

ب) رتینوپاتی پرولیفراتیو: حاصل نئوواسکولاریزاسیون و فیبروز می‌باشد و می‌تواند سبب نابینایی، خونریزی ویتره و دکولمان شبکیه شود.

▣ علایم بالینی دیابت نوع ۱: در طی ۳-۱ سال اول پس از تظاهر آشکار دیابت نوع ۱، ممکن است نیازی به تجویز انسولین اگزوژن نباشد زیرا ترشح انسولین اندوژن ادامه دارد (دوره ماه عسل)[1] ولی مدت کوتاهی پس از آن ذخیرهٔ سلول‌های β تهی شده و نیاز به انسولین شدیداً افزایش می‌یابد. علایم آغازین عبارتند از: پلی‌اوری، پرخوری، پرنوشی (تریاد کلاسیک دیابت) و در موارد شدید، کتواسیدوز که همگی ناشی از اختلالات متابولیک می‌باشند.

● پرادراری (پلی‌اوری): گلیکوزوری منجر به دیورزاسموتیک و بنابراین پرادراری خواهد شد.

● پرنوشی (پلی‌دیپسی): اتلاف شدید آب از کلیه و افزایش اسمولاریته در نتیجهٔ سطوح افزایش یافتهٔ گلوکز، سبب تخلیهٔ آب درون سلولی و تحریک گیرنده‌های اسمزی مراکز تشنگی در مغز می‌شود و بدین شکل تشنگی و پرنوشی پدید می‌آید.

● پرخوری (پلی‌فاژی): در پی کمبود انسولین، کاتابولیسم پروتئین‌ها و چربی‌ها سبب القای تعادل منفی انرژی و به نوبهٔ خود افزایش اشتها (پرخوری) می‌شود. اثرات کاتابولیک بر افزایش اشتها غالبند و سبب کاهش وزن و ضعف عضلانی می‌شوند. ترکیب پرخوری و کاهش وزن، متناقض بوده و باید همواره شک به دیابت را برانگیزد.

● کتواسیدوز دیابتی: در مبتلایان به دیابت نوع ۱، انحراف از رژیم غذایی طبیعی، فعالیت فیزیکی غیرمعمول، عفونت یا هر نوع استرس دیگر می‌توانند به سرعت بر تعادل متابولیک اثر گذاشته و فرد را مستعد کتواسیدوز دیابتی سازند که ویژگی‌های آن عبارتند از:

۱ ـ سطح گلوکز پلاسما بین ۷۰۰-۵۰۰ (در نتیجهٔ کمبود انسولین و اثرات مهار نشدهٔ هورمون‌های مقابله کننده مانند اپی‌نفرین و گوکاگون)

۲ ـ دیورز اسموتیک و دهیدراتاسیون

۳ ـ فعال شدن مکانیسم‌های کتوژن: کمبود انسولین منجر به فعال شدن لیپوپروتئین لیپاز و در پی آن تجزیهٔ بیش از حد ذخایر چربی و افزایش سطح FFAs می‌شود که در کبد اکسید شده و اجسام کتونی تولید می‌کنند.

▣ علایم بالینی دیابت نوع ۲: ممکن است با پلی‌اوری و پلی‌دیپسی تظاهر یابد ولی برخلاف دیابت نوع ۱، اغلب بیماران مسن‌تر (بالای ۴۰ سال) بوده و چاقی شایع‌تر است. در اغلب موارد، تشخیص دیابت پس از آزمایش معمول خون یا ادرار در افراد بدون علامت مطرح می‌شود.

● کومای هیپراسمولار غیرکتوتیک: در مبتلایان به دیابت نوع ۲ در وضعیت جبران نشده دیده می‌شود. به سبب دهیدراتاسیون شدید در نتیجه دیورز اسموتیک پایدار در بیمارانی که آب کافی برای جبران دفع ادراری نمی‌نوشند، رخ می‌دهد. بیمار به طور تیپیک یک دیابتی مسن است که به علت سکته یا عفونت ناتوان شده و قادر به نوشیدن آب کافی نیست. فقدان کتواسیدوز و علایمش (تهوع، استفراغ و مشکلات تنفسی) سبب تأخیر مراجعه به پزشک تا زمان دهیدراتاسیون شدید و کوما می‌شود.

● عوارض طولانی مدت

۱ ـ بیماری قلبی ـ عروقی: منجر به ۸۰٪ موارد مرگ در دیابت نوع ۲ می‌شود. خطر مرگ ناشی از علل قلبی عروقی در دیابتی‌ها نسبت به افراد غیردیابتی، ۷/۵-۳ برابر بیشتر است.

نکته : Hallmark بیماری قلبی عروقی، آترواسکلروز تسریع شدهٔ شرایین متوسط تا بزرگ است (یعنی بیماری ماکروواسکولار). چاقی یک ریسک فاکتور مستقل برای آترواسکلروز می‌باشد.

۲ ـ نفروپاتی دیابتی: علت اصلی بیماری کلیوی مرحله انتهایی در ایالات متحده می‌باشد. زودرس‌ترین تظاهر نفروپاتی دیابتی، ظهور مقادیر کمی آلبومین در ادرار است (بیشتر از ۳۰mg در روز ولی کمتر از ۳۰۰mg در روز یعنی میکروآلبومینوری).

بدون مداخلات ویژه، پس از ۱۵-۱۰ سال، تقریباً ۸۰٪ موارد دیابت نوع ۱ و ۴۰-۲۰٪ موارد دیابت نوع ۲ به سمت نفروپاتی آشکار همراه با ماکروآلبومینوری (بیشتر از ۳۰۰mg در روز) پیش خواهند رفت که معمولاً با هیپرتانسیون همراه است.

نکته : تا ۲۰ سال پس از تشخیص، ۷۵٪ از دیابتی‌های نوع ۱ و حدود ۲۰٪ از دیابتی‌های نوع ۲ مبتلا به نفروپاتی آشکار، دچار بیماری کلیوی مرحلهٔ انتهایی خواهند شد که نیاز به دیالیز یا پیوند کلیه دارد.

۳ ـ اختلال بینایی: اختلالات بینایی و گاهاً نابینایی، یکی از ترسناک‌ترین پیامدهای طولانی مدت دیابت می‌باشند. تقریباً ۲۰-۱۵ سال پس از تشخیص، در حدوداً ۸۰-۶۰٪ از بیماران، نوعی از رتینوپاتی دیابتی ایجاد می‌شود. به علاوه احتمال گلوکوم و ایجاد کاتاراکت نیز در این بیماران افزایش می‌یابد.

۴ ـ نوروپاتی دیابتی: به طور تیپیک با کاهش حس دیستال اندام‌ها تظاهر می‌یابد و اختلالات حرکتی، کمتر بارزند (نوروپاتی حسی حرکتی).

نکته : با گذشت زمان، ۴۰-۲۰٪ دیابتی‌ها دچار اختلال عملکرد اتونوم نیز می‌شوند که با اختلال در کنترل مدفوع و ادرار تظاهر می‌یابد.

نئوپلاسم‌های آندوکرین پانکراس

▣ انسولینوما: تومورهای سلول β (انسولینوماها) شایع‌ترین نئوپلاسم‌های اندوکرین پانکراس هستند و ممکن است انسولین کافی جهت ایجاد هیپوگلیسمی قابل توجه بالینی تولید کنند. تریاد بالینی تشخیصی این ضایعات عبارتست از:

۱ ـ حملات هیپوگلسمی با مقادیر گلوکز سرمی زیر ۵۰mg/dL

۲ ـ حملات دارای تظاهرات به صورت گیجی، استوپور و کاهش سطح هوشیاری می‌باشند.

۳ ـ ایجاد حملات توسط گرسنگی و ورزش و رفع آنها با مصرف خوراکی یا تزریقی گلوکز.

نکته : در حالی که ۸۰٪ از تومورهای سلول جزایر، انسولین بیش از حد ترشح می‌کنند، هیپوگلیسمی جز در ۲۰٪ موارد، خفیف است و بسیاری از مبتلایان هرگز علامت بالینی پیدا نمی‌کنند.

نکته : یافته‌های آزمایشگاهی اصلی انسولینوماها عبارتند از: الف) سطح بالای انسولین در گردش و ب) افزایش نسبت انسولین به گلوکز.

نکته : معمولاً برداشت جراحی تومور، با رفع فوری هیپوگلیسمی همراه است.

● مورفولوژی: انسولینوماها معمولاً ضایعات منفرد و کوچکی (کوچکتر از ۲cm) هستند که به صورت ندول‌های رنگ‌پریده تا قرمز مایل به قهوه‌ای و کپسول‌دار در هر محلی از پانکراس مشاهده می‌شوند.

نکته : از نظر هیستولوژیک آنها شبیه جزایر پانکراتیک بزرگی هستند که دارای طناب‌های منظمی از سلول‌های یکنواخت با جهت‌گیری عروقی می‌باشند.

▣ گاسترینوما: گاسترینوما ممکن است در پانکراس، نواحی اطراف پانکراس یا دیوارهٔ دئودنوم ایجاد گردد. در سندرم زولینجر-الیسون، هیپرگاسترینمی ناشی از یک تومور پانکراسی یا دئودنوم سبب ترشح بیش از حد اسید و ایجاد زخم پپتیک در ۹۵-۹۰٪ موارد می‌شود.

نکته : در زمان تشخیص بیش از ۵۰٪ از گاسترینوماها دچار تهاجم موضعی یا متاستاز شده‌اند.

1- Honeymoon period

نکته : در بعضی از موارد تومورهای متعدد تولیدکنندهٔ گاسترین به همراه سایر تومورهای آندوکرین مشاهده می‌شوند که جزئی از نئوپلازی متعددآندوکرین I (MEN-I) محسوب می‌شوند. گاسترینوماهای مرتبط با MEN اغلب چندکانونی و در موارد اسپورادیک معمولاً منفرد هستند.

نکته : از ویژگی‌های زخم پپتیک در سندرم زولینجر ـ الیسون، عدم پاسخ آنها به درمان‌های مرسوم و ایجاد آنها در مکان‌های غیر معمول مثل ژوژنوم می‌باشد.

▫ سایر نئوپلاسم‌های اندوکرین پانکراسی نادر

◉ تومورهای سلول آلفا (گلوکاگونوماها): با افزایش گلوکاگون سرم و سندرمی به قرار زیر همراهند: ۱ـ دیابت ملیتوس خفیف، ۲ـ راش پوستی تشخیصی (اریتم نکرولیتیک مهاجر)[1] و ۳ـ آنمی.

نکته : در زنان در حوالی یا پس از یائسگی شایع‌ترند و ویژگی آنها سطح پلاسمایی بالای گلوکاگون است.

◉ تومورهای سلول دلتا (سوماتواستاتینوماها): با دیابت ملیتوس، کوله لیتیاز، استئاتوره و هیپوکلریدری همراهند. تعیین موقعیت آنها قبل از جراحی بسیار دشوار است. جهت تشخیص به افزایش سطح پلاسمایی سوماتواستاتین نیاز است.

◉ ویپوما (Vipoma): (اسهال آبکی، هیپوکالمی، آکلریدری یا سندرم WDHA) یک تومور اندوکرین است که به علت آزادسازی VIP (پپتید روده‌ای وازواکتیو) سبب سندرم ذکر شده می‌شود. بعضی از این تومورها دارای تهاجم موضعی هستند و یا متاستاتیک می‌باشند.

کورتکس آدرنال

▫ هیپرکورتیزولیسم (سندرم کوشینگ): این اختلال می‌تواند به واسطهٔ هر علتی که سطح گلوکوکورتیکوئیدها را افزایش می‌دهد، ایجاد گردد. اکثر موارد سندرم کوشینگ به دلیل تجویز گلوکوکورتیکوئیدهای اگزوژن به وجود می‌آیند. سایر موارد، آندوژن هستند و به وسیلهٔ یکی از علل زیر ایجاد می‌شوند:

◉ بیماری هیپوتالاموسی ـ هیپوفیزی اولیه همراه با افزایش ترشح ACTH

◉ هیپرپلازی یا نئوپلازی اولیهٔ کورتکس آدرنال

◉ ترشح ACTH اکتوپیک به وسیلهٔ نئوپلاسم‌های غیرآندوکرین (به ویژه کارسینوم Small Cell ریه).

۱ ـ بیماری هیپوتالاموسی ـ هیپوفیزی اولیه به همراه افزایش ترشح ACTH که بیماری کوشینگ نام دارد، مسئول ۵۰٪ موارد سندرم کوشینگ آندوژن و خود به خودی می‌باشد و در زنان شایع‌تر است. در اکثر بیماران یک آدنوم کوچک مترشحه ACTH در هیپوفیز دیده می‌شود.

۲ ـ نئوپلاسم‌ها و هیپرپلازی اولیهٔ کورتکس آدرنال، مسؤول ۲۰-۱۰٪ از موارد سندرم کوشینگ آندوژن می‌باشد.

۳ ـ ترشح نابجای ACTH ممکن است توسط سلول‌های غیر آندوکرین به ویژه کارسینوم سلول کوچک ریه نیز ایجاد شود. تومورهای کارسینویید، کارسینوم مدولر تیروئید و تومورهای سلول‌های جزیره‌ای پانکراس از سایر علل ترشح نابجای ACTH هستند (شکل ۹-۱۱).

◉ مورفولوژی: ضایعات اصلی سندرم کوشینگ در هیپوفیز و غدد آدرنال یافت می‌شوند. در تمام انواع سندرم کوشینگ، غده هیپوفیز دچار تغییراتی می‌شود که شایع‌ترین آنها در اثر سطح بالای گلوکوکورتیکوئیدهای آندوژن و اگزوژن ایجاد می‌گردد و تغییر هیالن کروک (Crooke's hyaline change) نام دارد.

در این اختلال، سیتوپلاسم بازوفیلیک گرانولر طبیعی سلول‌های تولید کنندهٔ ACTH، در هیپوفیز قدامی توسط یک مادهٔ بازوفیلیک کم رنگ و هموژن جایگزین می‌شود. مورفولوژی غدد آدرنال به اتیولوژی هیپرکورتیزولیسم بستگی دارد. غدد آدرنال، یکی از اختلالات زیر را دارند: الف) آتروفی کورتکس، ب) هیپرپلازی منتشر، ج) هیپرپلازی ندولر، د) آدنوم و ندرتاً کارسینوم.

۱ ـ در بیمارانی که گلوکوکورتیکوئیدهای اگزوژن مصرف کرده‌اند، سرکوب ACTH آندوژن به آتروفی دوطرفهٔ کورتکس غدد فوق‌کلیوی منجر می‌گردد. ناحیهٔ گلومرولوزا در چنین مواردی دارای ضخامت طبیعی است، زیرا این بخش از کورتکس، مستقل از ACTH عمل می‌کند.

۲ ـ در هیپرکورتیزولیسم آندوژن، غدد فوق‌کلیوی، هیپرپلاستیک یا دارای یک نئوپلاسم کورتیکال هستند. هیپرپلازی منتشر در ۷۰-۶۰٪ موارد سندرم کوشینگ اندوژن یافت می‌شود. کورتکس آدرنال به طور منتشر ضخیم شده و زرد رنگ است که علت آن افزایش اندازه و تعداد سلول‌های غنی از لیپید در نواحی فاسیکولاتا و رتیکولاریس می‌باشد.

۳ ـ هیپرپلازی ندولر به صورت ندول‌های دو طرفهٔ زرد رنگ، ۰/۵-۲cm است که در کورتکس پراکنده‌اند. مجموع وزن دو غده ممکن است به ۳۰-۵۰gr برسد. به نظر می‌رسد این ماکروندولاریته، گسترش هیپرپلازی منتشر باشد زیرا کورتکس بین ندول‌ها دقیقاً مشابه چیزی است که در نوع منتشر بیماری یافت می‌شود.

۴ ـ آدنوم‌های کورتکس به صورت تومورهای زردرنگی هستند که توسط کپسول‌هایی نازک و با تمایز خوب، احاطه شده‌اند. مورفولوژی آنها مشابه آدنوم‌های غیرعملکردی و آدنوم‌های مرتبط با هیپرآلدوسترونیسم می‌باشد. از نظر میکروسکوپی، این تومورها از سلول‌های مشابه ناحیهٔ فاسیکولاتای طبیعی تشکیل شده‌اند.

۵ ـ در مقابل کارسینوم‌های مرتبط با سندرم کوشینگ، بزرگتر بوده، فاقد کپسولند و همهٔ ویژگی‌های آناپلاستیک سرطان را دارند.

نکته : در هر دو نوع تومورهای عملکردی خوش‌خیم و بدخیم، کورتکس آدرنال مجاور و غده آدرنال طرف مقابل، آتروفیک می‌شوند زیرا ACTH اندوژن توسط سطوح بالای کورتیزول مهار می‌گردد.

مثال: کاهش وزن غده فوق کلیوی در کدام یک از انواع بیماری کوشینگ دیده می‌شود؟ (دستیاری ـ اسفند ۷۸)

الف) سندرم‌های پارانئوپلاستیک
ب) مصرف طولانی‌مدت داروهای استروئیدی
ج) بیماری با منشأ غده فوق کلیوی
د) بیماری با منشأ غده هیپوفیز

پاسخ: ب

▫ هیپرآلدوسترونیسم: افزایش آلدوسترون سبب احتباس سدیم، دفع پتاسیم و لذا هیپرتانسیون و هیپوکالمی می‌گردد. هیپرآلدوسترونیسم ممکن است اولیه یا ثانویه باشد. هیپرآلدوسترونیسم ثانویه با افزایش سطح رنین پلاسما مشخص می‌شود. هیپرآلدوسترونیسم در وضعیت‌های زیر دیده می‌شود:

۱ ـ کاهش خونرسانی کلیوی (نفرواسکلروز شریانچه‌ای، تنگی شریان کلیوی)

۲ ـ هیپوولمی شریانی و ادم (نارسایی احتقانی قلب، سیروز، سندرم نفروتیک)

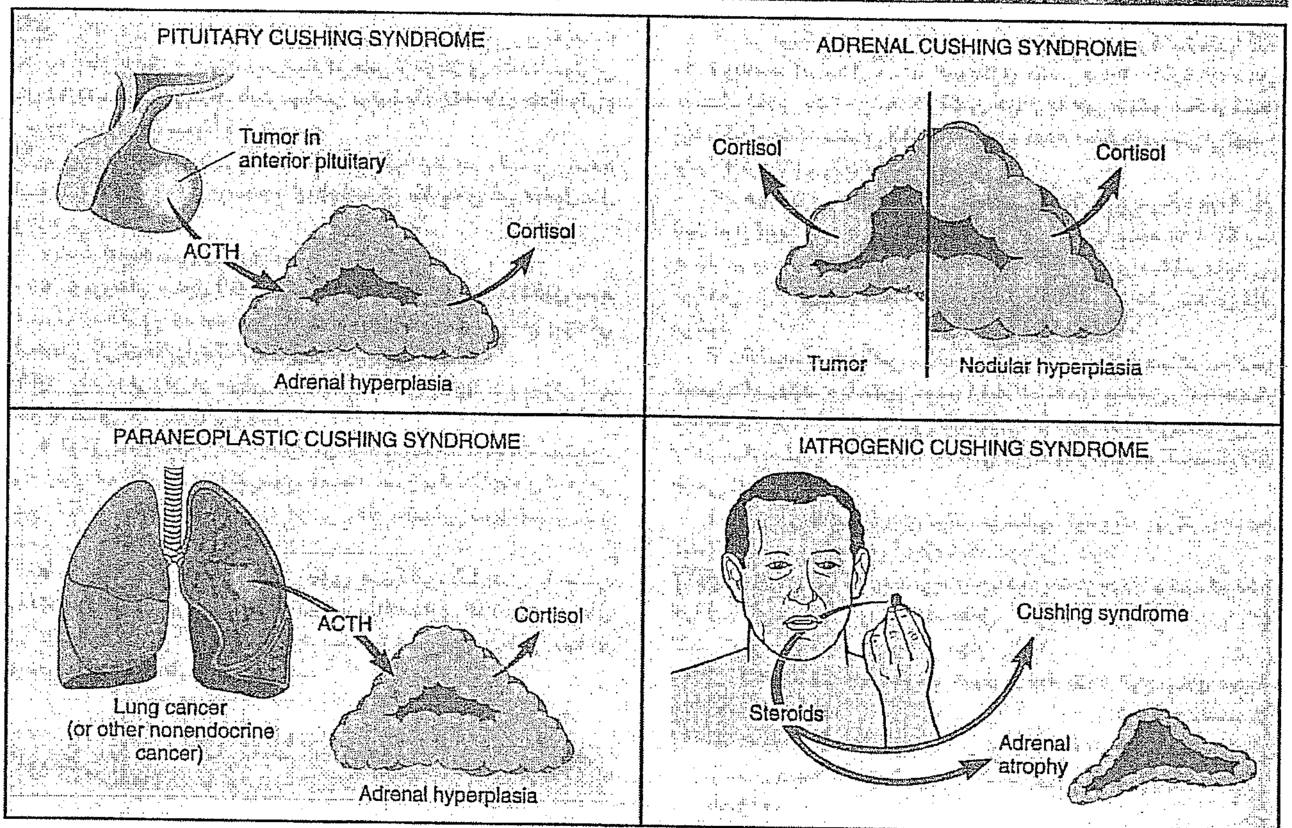
۳ ـ حاملگی (به علت افزایش رنین پلاسما ایجاد شده توسط استروژن)

در هیپرآلدوسترونیسم اولیه، کاهش فعالیت رنین پلاسما مشاهده می‌گردد که به علت نئوپلاسم تولید کنندهٔ آلدوسترون در کورتکس آدرنال یا آدنوم یا هیپرپلازی اولیه کورتکس آدرنال روی می‌دهد. برخی موارد ایدیوپاتیک هستند و ممکن است به علت فعالیت بیش از حد ژن سنتز آلدوسترون (CYP11B2) رخ دهند.

◉ مورفولوژی: هیپرآلدوسترونیسم اولیه در بیش از ۸۰٪ موارد توسط یک آدنوم مترشحهٔ آلدوسترون در غدد آدرنال ایجاد می‌گردد که به آن سندرم کان (Conn) گفته می‌شود. آدنوم‌ها اکثراً منفرد می‌باشند. برعکس آدنوم‌های کورتیکال ایجاد کنندهٔ سندرم کوشینگ، آدنوم‌های همراه با هیپرآلدوسترونیسم، اغلب سبب سرکوب ACTH نشده و آتروفی آدرنال مجاور آدنوم و آدرنال طرف مقابل دیده نمی‌شود.

سطح مقطع آنها، زرد کم رنگ است و از سلول‌های کورتیکال انباشته از لیپید تشکیل شده‌اند که بیشتر شبیه سلول‌های فاسیکولاتا هستند تا گلومرولوزا. سلول‌ها، شکل و اندازهٔ یکسانی دارند و گاه پلئومورفیسم نسبی هسته‌ای و سلولی وجود دارد. در حدود ۱۵٪ موارد، هیپرآلدوسترونیسم اولیه توسط هیپرپلازی دوطرفهٔ اولیهٔ آدرنوکورتیکال ایجاد می‌شود که با هیپرپلازی ندولر دوطرفهٔ آدنال مشخص می‌شود. ظاهر کاراکتریستیک آدنوم‌های مترشحه آلدوسترون، وجود انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی ائوزینوفیلیک لایه‌لایه می‌باشد که اجسام اسپیرونولاکتون[2] نامیده می‌شوند.

1- Necrolytic migratory erythema
2- Spironolactore bodies



شکل ۹-۱۱. انواع سندرم کوشینگ. سه نوع کوشینگ آندوژن و یک نوع که ناشی از مصرف خارجی استروئید است و شایع‌تر می‌باشد. به این نوع ایاتروژنیک گفته می‌شود.

■ **سندرم‌های آدرنوژنتیال: هیپرپلازی مادرزادی غده آدرنال (CAH)؛** گروهی از اختلالات **اتوزومال مغلوب** هستند که در آنها **نقص ارثی در یک آنزیم مسئول ساخت کورتیزول** وجود دارد. در این موارد کاهش تولید کورتیزول سبب افزایش ACTH و در نتیجه هیپرپلازی آدرنال و افزایش تولید استروئیدهای پیش‌ساز کورتیزول که بعضی از آنها دارای فعالیت آندروژنی هستند، می‌گردد.

نکته: شایع‌ترین نقص آنزیمی، **کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز** می‌باشد که ۹۵٪ از موارد را شامل می‌شود.

نکته: کمبود ۲۱ ـ هیدروکسیلاز ممکن است از **فقدان کامل تا کاهش خفیف**، وابسته به ماهیت موتاسیون زمینه‌ای درگیر کنندهٔ ژن CYP21B، متغیر باشد.

● **مورفولوژی:** در تمام موارد CAH، غدد آدرنال دوطرف، **هیپرپلاستیک** بوده و گاه وزن آنها به **۱۵-۱۰ برابر** مقادیر طبیعی افزایش می‌یابد. کورتکس آدرنال **ضخیم و ندولر** بوده و در سطح مقطع، **کورتکس پهن**، به علت تخلیهٔ تمام لیپید، **قهوه‌ای** به نظر می‌رسد. علاوه بر اختلالات کورتکس، **دیس پلازی مدولا** نیز به صورت مهاجرت ناکامل سلول‌های کرومافین به مرکز غده همراه با آشیانه‌های برجسته‌ای از سلول‌های کرومافینی و کورتیکال در محیط دیده می‌شود.

نکته‌ای بسیار مهم: در هر نوزاد با ابهام دستگاه تناسلی باید به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال مشکوک شد. کمبود شدید آنزیمی در دوران نوزادی ممکن است با استفراغ، دهیدراتاسیون و اتلاف سدیم یک بیماری تهدیدکننده حیات باشد.

■ **عدم کفایت مزمن کورتکس غده آدرنال (بیماری آدیسون):** **بیماری آدیسون** یک اختلال غیرشایع است که بیش از ۹۰٪ موارد به یکی از ۴ اختلال زیر مربوط می‌شود: **۱) آدرنالیت اتوایمیون، ۲) سل، ۳) ایدز و ۴) سرطان‌های متاستاتیک.**

● **آدرنالیت اتوایمیون:** که ۷۰-۶۰٪ موارد را شامل می‌شود و شایع‌ترین علت نارسایی اولیهٔ آدرنال در کشورهای توسعه یافته است. تقریباً در نیمی از بیماران، بیماری اتوایمیون تنها به غدد آدرنال محدود است (بیماری آدیسون اتوایمیون منفرد). در بقیهٔ بیماران آدرنالیت اتوایمیون ممکن است با **بیماری‌های اتوایمیون دیگر** مثل تیروئیدیت هاشیموتو، آنمی بدخیم، دیابت قندی نوع I و هیپوپاراتیروئیدی ایدیوپاتیک همراه باشد (سندرم پلی‌اندوکرینوپاتی اتوایمیون).

نکته: نوعی از این سندرم با موتاسیون‌هایی در ژن تنظیم کنندهٔ اتوایمیون یک (AIRE1) روی کروموزوم 21q22 مرتبط است.

● **عفونت‌ها:** به ویژه **سل** و **عفونت‌های قارچی** نظیر هیستوپلاسما کپسولاتوم و کوکسیدیوییدس ایمیتیس.

● **سرطان‌های متاستاتیک:** تومورهایی که به آدرنال متاستاز می‌دهند، می‌توانند موجب آدیسون شوند. شایع‌ترین کارسینوم‌های متاستازی در غده آدرنال متعلق به **ریه** و **پستان** هستند. نئوپلاسم دیگر از جمله سرطان‌های گوارشی، ملانوم بدخیم و سرطان‌های خونی نیز ممکن است به آدرنال متاستاز دهند.

مثال: خانم ۴۰ ساله‌ای به علت تیرگی رنگ پوست که اخیراً دچار آن شده است و همچنین ضعف و بی‌حالی مراجعه نموده است. در بررسی به عمل آمده مقدار ACTH وی افزایش قابل ملاحظه‌ای دارد کدام تغییر زیر محتمل‌تر است؟

(پرانترنی ـ اسفند ۷۹)

الف) وجود متاستاز در قشر آدرنال

ب) وجود آنتی‌بادی ضد سلول‌های قشر آدرنال

ج) آژنزی سلول‌های قشر آدرنال

د) هیپرپلازی یک طرفه قشر آدرنال

پاسخ: ب

مثال: شایع‌ترین علت بروز بیماری آدیسون کدام است؟

(پرانترنی ـ اسفند ۸۱)

الف) نئوپلاسم‌های متاستاتیک	ب) مصرف دارو
ج) آدرنالیت اتوایمیون	د) آدرنالیت قارچی

پاسخ: ج

مثال: شایع‌ترین علت بیماری آدیسون چیست؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۲)
الف) التهاب سلی غده فوق کلیوی — ب) سارکوئیدوز غده فوق کلیوی
ج) متاستاز به غده فوق کلیه — د) التهاب خودایمن غده فوق کلیه
پاسخ: د

▣ **نارسایی ثانویهٔ قشر آدرنال:** هرگونه اختلال هیپوتالاموس و هیپوفیز که ترشح ACTH را کاهش دهد، منجر به یک سندرم هیپوآدرنالیسم خواهد شد که تشابهات بسیاری با بیماری آدیسون دارد. در بیماری ثانویه برخلاف آدیسون اولیه، **هیپرپیگمانتاسیون به وجود نمی‌آید زیرا سطح هورمون ملانوتروپیک پایین است.**

نکته: ممکن است در بیماری اولیه سطح ACTH سرم طبیعی باشد ولی به علت تخریب کورتکس، تجویز **ACTH اگزوژن**، سبب افزایش سطح کورتیزول پلاسما نمی‌شود.

نکته: در نارسایی ثانویهٔ قشر آدرنال، سطح ACTH پلاسما **پایین** است و با تجویز ACTH سطح کورتیزول **بالا** می‌رود.

◉ **مورفولوژی:** در هیپوآلدوسترونیسم ثانویه، غدد آدرنال به ساختمانهایی پهن و کوچک و زردرنگ تبدیل می‌شوند، **یک کورتکس زردرنگ و یکنواخت به شکل لبه‌ای نازک و آتروفیک یک مدولای مرکزی سالم را احاطه نموده است.** از نظر هیستولوژیک **آتروفی سلولهای کورتکس و فقدان چربی سیتوپلاسمی** به خصوص در مناطق فاسیکولار و رتیکولار دیده می‌شود.

در آدرنالیت اتوایمیون اولیه، آدرنال‌ها چروکیده و آتروفیک بوده و از نظر هیستولوژیک کورتکس حاوی سلول‌های کورتیکال **پراکنده و اندک** می‌باشد که در شبکه‌ای از بافت همبند کلاپس یافته قرار دارند. **انفیلتراسیون لنفوسیتی** متغیری در کورتکس و مدولای زیرین دیده می‌شود.

◉ **علایم بالینی:** برای ایجاد علایم، لازم است که حداقل **۹۰٪ کورتکس آدرنال تخریب گردد.** ضعف، بی‌حالی، **بی‌اشتهایی، هیپوتانسیون، تهوع، استفراغ، کاهش وزن، اسهال و هیپرپیگمانتاسیون پوستی** از علائم اصلی بیماری آدیسون می‌باشد. شایع‌ترین مناطقی که هیپرپیگمانتاسیون در آنها دیده می‌شود شامل صورت، زیربغل، نوک پستان‌ها، آرئول‌ها و پرینه می‌باشد.

نکته: هیپرپیگمانتاسیون، در مبتلایان به نارسایی آدرنال به علت بیماری اولیه هیپوفیزی یا هیپوتالاموسی مشاهده نمی‌شود.

نکته: یافته‌های آزمایشگاهی در بیماری آدیسون شامل **هیپرکالمی و پایین بودن میزان سدیم، کلر، بیکربنات و گلوکز** می‌باشند.

نکته: سطح ACTH سرمی در این بیماران **افزایش** یافته است.

▣ **فئوکروموسیتوم:** فئوکروموسیتوم، نئوپلاسمی است که حاوی **سلول‌های کرومافین** می‌باشد که مثل بافت غیرنئوپلاستیک، کاتکولامین‌ها را تولید و ترشح می‌کنند. فئوکروموسیتوم‌ها معمولاً از قانون «۱۰» تبعیت می‌کنند که عبارتند از:

۱ ـ ۱۰٪ از فئوکروموسیتوم‌ها در ارتباط با یکی از سندرم‌های خانوادگی رخ می‌دهند. این سندرم‌ها عبارتند از: MEN-2A، MEN-2B، نوروفیبروماتوز نوع ۱، بیماری فون ـ هیپل ـ لیندو و سندرم استورج ـ وبر.

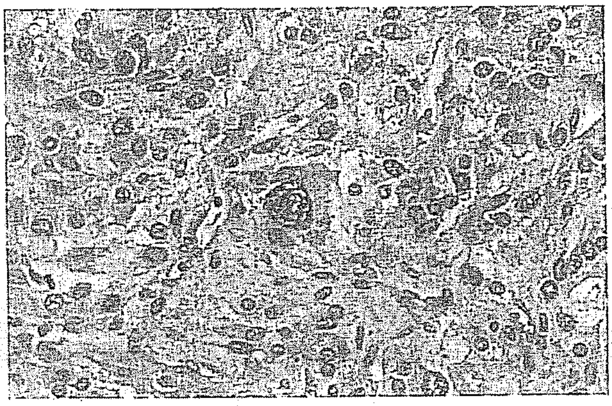
۲ ـ ۱۰٪ از فئوکروموسیتوم‌های آدرنال، **دوطرفه‌اند**؛ این میزان در سندرم‌های فامیلی همراه آن، به ۵۰٪ می‌رسد.

۳ ـ ۱۰٪ از فئوکروموسیتوم‌ها، **خارج آدرنالی** می‌باشند و در محل‌هایی مثل **اندام زوکرکاندل (Zuckerkandl) و جسم کاروتید** می‌باشند، که در این محل‌ها به جای فئوکروموسیتوم به آنها **پاراگانگلیوم** گفته می‌شود.

۴ ـ ۱۰٪ از فئوکروموسیتوم‌های آدرنال، **بدخیم** می‌باشند و در تومورهای نشأت گرفته از خارج غده آدرنال بدخیمی اندکی بیشتر است.

◉ **مورفولوژی:** از نظر مورفولوژیک، ضایعات به رنگ زرد مایل به قهوه‌ای و کاملاً مشخص بوده و رنگ‌آمیزی بافت تازه با محلول دی کرومات پتاسیم سبب ایجاد رنگ قهوه‌ای تیره در تومور می‌شود. از نظر میکروسکوپی فئوکروموسیتوم‌ها از سلول‌های کرومافین، چندضلعی تا دوکی‌شکل و سلول‌های حامی آنها تشکیل شده‌اند که به وسیلهٔ یک شبکهٔ عروقی غنی به آشیانه‌های کوچک «زلبالن» (Zellballen) تقسیم‌بندی می‌شوند (شکل ۱۰-۱۱).

نکته: در ضایعات خوش‌خیم ممکن است تهاجم به کپسول و عروق مشاهده شود بنابراین **تشخیص بدخیمی در فئوکروموسیتوم منحصراً براساس وجود متاستازها می‌باشد.** مناطق متاستاز ممکن است غدد لنفاوی و همچنین نقاط دوردستی از جمله کبد، ریه و استخوان باشند.



شکل ۱۰-۱۱. فئوکروموسیتوم. به تجمعات Zellballen توجه کنید.

◉ **علایم بالینی:** تظاهر بالینی اصلی فئوکروموسیتوم هیپرتانسیون است. تشخیص آزمایشگاهی فئوکروموسیتوم برپایهٔ **نشان دادن افزایش دفع ادراری کاتکولامین‌های آزاد و متابولیت‌های آنها مثل اسیدوانیلیل ماندلیک (VMA)** صورت می‌گیرد.

مثال: کدام یک از موارد زیر، دلیل بدخیم بودن تومور فئوکروموسیتوم می‌باشد؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۱)
الف) پلئومورفیسم شدید سلولی — ب) وجود تهاجم عروقی
ج) وجود متاستاز — د) همه موارد فوق
پاسخ: ج

مثال: خانمی ۳۵ ساله با حملات فشارخون، تاکی‌کاردی، تعریق و طپش قلب مراجعه نموده که در برخی از مواقع همراه تهوع و استفراغ می‌باشد. در بررسی‌های انجام شده توده‌ای در آدرنال وی یافت گردید. کدام یک از راه‌های زیر جهت تشخیص آزمایشگاهی مناسب‌تر می‌باشد؟ (پرانترنی ـ شهریور ۹۰)
الف) اندازه‌گیری سطح ادراری متانفرین‌ها
ب) اندازه‌گیری سطح خونی ACTH
ج) اندازه‌گیری سطح خونی وانیلیک ماندلیک اسید
د) اندازه‌گیری سطح ادراری سوماتواستاتین
پاسخ: الف

▣ **سندرم‌های نئوپلازی متعدد آندوکرین:** سندرم‌های MEN دارای تظاهرات خاصی می‌باشند که عبارتند از:

۱ ـ این تومورها نسبت به کانسرهای اسپورادیک در **سنین جوان‌تری** ایجاد می‌شوند.

۲ ـ این تومورها، در **ارگان‌های متعدد آندوکرین** به صورت **همزمان یا غیرهمزمان** ایجاد می‌شوند.

۳ ـ حتی در یک ارگان، نیز تومورها اغلب چندکانونی **(مولتی‌فوکال)** هستند.

۴ ـ تومورها معمولاً دوره‌ای را به صورت **هیپرپلازی آندوکرین بدون علامت** می‌گذرانند که در این مرحله سلول‌های منشأ تومور درگیر می‌شوند.

۵ ـ نهایتاً، این تومورها معمولاً **تهاجمی‌تر** هستند و نسبت به انواع اسپورادیک **بیشتر عود** می‌کنند.

▣ **نئوپلازی متعدد آندوکرین نوع ۱:** نئوپلازی متعدد آندوکرین نوع ۱ (MEN I)، ارثی بوده و الگوی اتوزومال غالب دارد. ژن MEN1 بر روی کروموزوم **11q13** قرار داشته و ژن سرکوبگر تومور است. ارگان‌هایی که به طور شایع در MEN I درگیر می‌شوند، عبارتند از: ۱ـ پاراتیروئید (۹۵٪)، ۲ـ پانکراس (>۴۰٪) و ۳ـ هیپوفیز (>۳۰٪).

نکته: به سه مورد فوق 3P می‌گویند.

▣ **نئوپلازی متعدد اندوکرین نوع ۲:** MEN نوع ۲ به دو گروه مختلف تقسیم می‌شود که توسط وقوع موتاسیون‌های فعال‌کننده پروتوانکوژن RET ایجاد می‌شود. MEN II به صورت **اتوزوم غالب** به ارث می‌رسد. ژن RET در 10q11.2 قرار دارد.

● **MEN 2A**: ارگان‌هایی که به صورت شایع درگیر می‌شوند، عبارتند از: **۱ـ تیروئید، ۲ـ مدولای آدرنال و ۳ـ پاراتیروئید.**

● **MEN 2B**: ارگان‌هایی که به طور شایع مبتلا می‌شوند عبارتند از: **تیروئید و مدولای آدرنال.**

قبل از ظهور تست‌های ژنتیک، مبتلایان به سندرم MEN-2 با آزمون‌های بیوشیمیایی غربالگری می‌شدند؛ امروزه، آزمون‌های ژنتیک، موتاسیون **RET** را در حاملین، زودتر شناسایی کرده و در MEN-2 قابل اعتمادتر است.

نکته بسیار مهم: **به تمام افراد دارای موتاسیون RET، توصیه می‌شود جهت پیشگیری از ابتلا غیرقابل اجتناب کارسینوم مدولاری تیروئید، تیروئیدکتومی پروفیلاکتیک گردند.**

یادداشت

۱۲

بیماری‌های استخوان و مفاصل

آنالیز آماری سؤالات فصل ۱۲

- درصد سؤالات فصل ۱۲ در ۱۵ سال اخیر: ۵٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱ـ تومورهای استخوانی، ۲ـ دیستروفی دوشن و بکر، ۳ـ تومورهای بافت نرم

بیماری‌های مادرزادی استخوان

مالفورماسیون‌های مادرزادی استخوان، **دیس‌استوز (Dysostoses)** نامیده می‌شوند. این اختلالات به دلیل **موتاسیون در ژن Homoebox** ایجاد می‌شوند که بر مهاجرت و تراکم سلول‌های مزانشیال اولیه تأثیر می‌گذارند.

ابنورمالیتی‌های ارگانوژنز استخوان **دیسپلازی** نامیده می‌شوند. این ناهنجاری می‌توانند به علت موتاسیون در مسیرهای مختلف هدایت سیگنال یا در اجزاء ماتریکس خارج سلولی ایجاد شوند.

استئوژنز ایمپرفکتا

▣ **تعریف: استئوژنز ایمپرفکتا (OI)** که «**بیماری استخوان شکننده**» نیز نامیده می شود، در حقیقت شامل گروهی از اختلالات ارثی است که در اثر سنتز **ناقص کلاژن تیپ I** ایجاد می‌شوند. تظاهرات متعدد خارج اسکلتی نیز در این اختلال وجود دارند (به عنوان مثال در **پوست، مفاصل و چشم‌ها**).

▣ **پاتوژنز**: پاتولوژی مولکولی زمینه‌ای در OI شامل **موتاسیون در ژن‌هایی است که زنجیره‌های α۱ و α۲ در کلاژن تیپ I** را کد می‌کند.

یادآوری: استئوژنز ایمپرفکتا به علت تولید غیرطبیعی **کلاژن نوع I** ایجاد شده و موجب **شکنندگی استخوان و مستعد شدن در برابر شکستگی‌ها** می‌شود.

▣ **یافته‌های بالینی**: پاتولوژی اصلی در همه اشکال OI ، در **استخوان‌های بسیار کوچک** است. که باعث **شکنندگی شدید استخوان** می‌شود. ۴ زیر گروه اصلی وجود دارد که پیامدهای بالینی بسیار متنوعی دارند:

۱ ـ نوع II اغلب سبب مرگ پیش از تولد و یا بلافاصله پس از زایمان می‌شود که علت آن **شکستگی‌های متعددی** است که در **رحم** اتفاق می‌افتد.

۲ ـ بیماران مبتلا به **OI تیپ I** طول عمر طبیعی داشته و تنها افزایش خفیفی در احتمال وقوع **شکستگی در دوران کودکی** در این افراد وجود دارد (کاهش تعداد شکستگی‌ها بعد از بلوغ).

۳ ـ اسکلرای آبی در OI تیپ I با کاهش محتوای کلاژنی اسکلرا همراه است.

۴ـ کاهش شنوایی می‌تواند با نقایص هدایتی در استخوان‌های گوش میانی و داخلی مرتبط باشد و دندان‌های بدشکل و کوچک به دلیل اختلال در عاج دندان به وجود می‌آیند.

آکندروپلازی

آکندروپلازی یکی از علل اصلی کوتولگی (Dwarfism) است. اتیولوژی زمینه‌ای در این بیماری یک موتاسیون نقطه‌ای در گیرنده فاکتور رشد ۳ فیبروبلاست (FGFR3) است. توارث این اختلال، اتوزومال غالب است. افراد مبتلا به طور معمول هتروزیگوت هستند، چرا که هموزیگوت بودن منجر به وقوع ناهنجاری در تکامل قفسه سینه و مرگ به دلیل نارسایی تنفسی بلافاصله پس از تولد می‌شود.

یادآوری: آکندروپلازی به علت فعال شدن FGFR3 و به دنبال آن تولید ناقص غضروف در صفحه رشد رخ می‌دهد.

▫ تظاهرات بالینی: آکندروپلازی بر همه استخوان‌هایی که از یک چهارچوب غضروفی شکل می‌گیرند، اثر می‌گذارد. قابل توجه‌ترین تغییرات عبارتند از: کوتاه شدن واضح و نامتناسب پروگزیمال اندام، کمانی شدن پاها (Bowing of leg)، و لوردوز (پشت خمیده).

کوتولگی تاناتوفوریک[1] نوع کشنده‌ای از کوتولگی است. این بیماری نیز ناشی از وقوع موتاسیون در ژن FGFR3 است. افراد هتروزیگوت مبتلا دچار کوتاهی شدید اندام ها، بیرون زدگی استخوان فرونتال و تنه بسیار کوچک هستند که باعث نارسایی کشنده بلافاصله پس از تولد می‌شود.

استئوپتروز

▫ تعریف: استئوپتروز دربرگیرنده گروهی از اختلالات نادر ژنتیکی است که مشخصه آنها کاهش جذب استخوانی با واسطه استئوکلاست‌ها و در نتیجه اختلال Remodelling می‌باشد. به نظر می رسد استئوپتروز (به معنی «استخوان سنگی») نام مناسبی برای این اختلالات باشد، چرا که استخوان کاملاً متراکم و شبیه سنگ می‌شود.

▫ اتیولوژی: علت قطعی نقص عملکرد استئوکلاست در اغلب موارد ناشناخته است. با این وجود، نوعی از بیماری با نقص آنزیم کربنیک آنهیدراز II در ارتباط است. این آنزیم برای ترشح یون هیدروژن از استئوکلاست و به دنبال آن اسیدی کردن محل جذب استخوان ضروری است.

▫ تظاهرات بالینی: بیماران مبتلا به استئوپتروز علاوه بر شکستگی به صورت شایع دچار مشکلات اعصاب کرانیال (به دلیل فشار حاصل از استخوان)، و عفونت‌های راجعه هستند. مبتلایان به استئوپتروز اغلب به دلیل خون‌سازی خارج مدولاری گسترده، دچار هپاتواسپلنومگالی قابل توجه هستند. پیوند مغز استخوان در درمان این اختلال مؤثر می‌باشد.

بیماری‌های اکتسابی تکامل استخوان

استئوپروز

▫ تعریف: استئوپروز اختلالی است که با افزایش تخلخل[2] اسکلت بدن به دلیل کاهش توده استخوانی شناسایی می‌شود. این بیماری با افزایش شکنندگی استخوان و نیز افزایش احتمال وقوع شکستگی‌ها همراه است.

▫ انواع: شایع‌ترین انواع استئوپروز، استئوپروز پیری (Senile) و پس از یائسگی (Postmenopausal) هستند. استئوپروز پیری همه افراد مسن را گرفتار می‌کند، در حالی که استئوپروز پس از یائسگی تنها زنان را پس از یائسگی مبتلا می‌کند. حداکثر توده استخوانی، در بالغین جوان وجود دارد، اما در ابتدای دهه سوم و چهارم در هر دو جنس، میزان جذب استخوان از رسوب استخوانی بیشتر می‌شود. از دست دادن استخوان در قسمت‌هایی که بیشتر حاوی استخوان اسفنجی (ترابکولار) هستند رخ می‌دهد و درنتیجه بیشتر در ستون مهره‌ها و گردن فمور بروز می‌یابد. زنان بیشتر مستعد ابتلا به استئوپروز و عوارض آن هستند.

▫ مورفولوژی: ویژگی Hallmark استئوپروز از بین رفتن استخوان است که اغلب در بخش‌هایی از اسکلت بدن که حاوی مقادیر فراوانی از استخوان ترابکولار هستند شدیدتر است. ترابکولاهای استخوانی باریک‌تر شده و نسبت به حالت طبیعی فاصله بیشتری از هم می‌گیرند، که سبب افزایش استعداد آنها برای شکستگی می‌شود. تغییرات میکروسکوپیک عبارتند از: نازک شدن ترابکولاها و عریض شدن کانال‌های هاورس. فعالیت استئوکلاستی وجود دارد اما افزایش چشمگیری نشان نمی‌دهد. محتوای معدنی استخوان باقیمانده طبیعی است، در نتیجه تغییری در نسبت مواد معدنی به پروتئین در ماتریکس دیده نمی‌شود.

▫ پاتوژنز: گیرنده‌های فاکتور نکروز توموری (TNF) در ایجاد استئوپروز نقش دارند. این فرآیند با RANK شروع می‌شود که حاکی از فعال‌کنندهٔ گیرنده فاکتور κB است. همچنین سلول‌های استرومایی و استئوبلاست‌ها سیتوکینی به نام M-CSF تولید می‌کنند. لیگاند RANK و M-CSF با همکاری هم، ماکروفاژها را به استئوکلاست تخریب‌کننده استخوان تبدیل می‌کنند. مولکولی به نام استئوپروتگرین (OPG) تنظیم‌کننده مسیر RANK می‌باشد. بی‌نظمی در RANK و OPG مکانیسم احتمالی در پاتوژنز استئوپروز هستند.

◎ تغییرات ناشی از سن: با افزایش سن، استئوبلاست‌ها تکثیر پیدا کرده و سرعت تولید ماتریکس توسط این سلول‌ها افزایش می‌یابد. با وجود اینکه تولید استخوان جدید با افزایش سن کاهش می‌یابد، اما استئوکلاست‌ها توانایی جذب استخوان را همچنان حفظ می‌کنند.

◎ اثرات هورمونی: کاهش استروژن در یائسگی با کاهش سالانه ۲٪ از استخوان متراکم و ۹٪ از استخوان اسفنجی همراه است. حدود نیمی از زنان در سنین یائسگی از شکستگی‌های ناشی از استئوپروز رنج می‌برند. اثرات کاهش استخوان تا حدودی با تحریک ترشح سیتوکاین‌ها و به ویژه IL-1 و TNF مرتبط است. این سیتوکاین‌ها سبب افزایش فعالیت RANK ـ لیگاند RANK می‌شوند. اگرچه استروژن درمانی می‌تواند بخشی از کاهش توده استخوانی را اصلاح کند، اما این درمان با خطرات قلبی عروقی همراه است.

◎ فعالیت جسمانی: به دلیل اینکه نیروهای مکانیکی ترمیم استخوانی را تحریک می‌کنند، کاهش فعالیت جسمانی باعث افزایش از بین رفتن استخوان می‌شود. این اثر در یک اندام بی‌تحرک به طور واضح دیده می‌شود، و نیز در فضانوردانی که نیروی وارد بر سیستم اسکلتی آنها در محیط بدون جاذبه حذف شده است، وجود دارد. فعالیت جسمانی کاهش یافته در افراد مسن نیز با استئوپروز پیری در ارتباط است.

نکته: ورزش‌های مقاومتی مانند بلند کردن وزنه در مقایسه با ورزش‌های استقامتی مانند پیاده‌روی سریع (jogging) به طور مؤثرتری تراکم استخوان را افزایش می‌دهند.

◎ عوامل ژنتیکی: پلی‌مورفیسم گیرنده ویتامین D مسئول ۷۵٪ از مقدار حداکثر تراکم استخوان در افراد است.

◎ میزان کلسیم غذایی: اغلب دختران بالغ (و نه پسرها) رژیم غذایی ناکافی دارند. متأسفانه این کمبود در دوره رشد سریع استخوان ایجاد می‌شود. در نتیجه، این افراد به حداکثر میزان توده استخوانی دست پیدا نمی‌کنند و بنابراین مستعد ابتلا به استئوپروز شدید در سنین پایین‌تر هستند.

◎ علل ثانویه استئوپروز: از جمله این عوامل می‌توان به درمان طولانی‌مدت با گلوکوکورتیکوئیدها اشاره کرد (افزایش جذب و کاهش تولید استخوان).

▫ سیر بالینی: شکستگی مهره‌های کمری و توراسیک بسیار شایع بوده و باعث کاهش قد و دفورمیتی‌های مختلف از جمله کیفواسکولیوز می‌شود که

1- Thanatophoric dwarfism
2- Porosity

جدول ۱-۱۲. علل استئوپروز ژنرالیزه

اولیه	
پس از یائسگی	
پیری	
ثانویه	
اختلالات آندوکرین	**داروهای مرتبط با بیماری**
هیپرپاراتیروئیدی	ضدانعقادها
هیپو یا هیپرتیروئیدی	شیمی‌درمانی
هیپوگنادیسم	کورتیکوستروئیدها
تومورهای هیپوفیز	ضدتشنج‌ها
دیابت نوع یک	الکل
بیماری آدیسون	**متفرقه**
نئوپلاسم	استئوژنز ایمپرفکتا
میلوم مولتیپل	بی‌تحرکی
کارسینوماتوز	بیماری ریوی
بیماری‌های گوارشی	هوموسیستینوری
سوءتغذیه	آنمی
نارسایی کلیه	
کمبود ویتامین C و D	
ایدیوپاتیک	

می‌تواند **فعالیت تنفسی** را مختل کند. **آمبولی ریوی و پنومونی** عوارض شایع **شکستگی‌های گردن فمور، لگن یا ستون مهره‌ها** می‌باشند.

▣ **تشخیص:** تشخیص استئوپروز دشوار است. چرا که این بیماری تا زمانی که یک شکستگی تظاهر یابد، **بدون علامت** باقی می‌ماند. همچنین تا زمانی که ۳۰ تا ۴۰٪ از توده استخوانی حذف نشده باشد، نمی‌توان این بیماری را در **رادیوگرافی ساده تشخیص** داد. سطوح سرمی کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز هم غیرحساس هستند. بنابراین برای سنجش تراکم استخوان در مراحل اولیه استئوپروز می‌توان از دو روش زیر استفاده نمود:

۱ ـ Dual-energy absorptiometry

۲ ـ Quantitative computed tomography

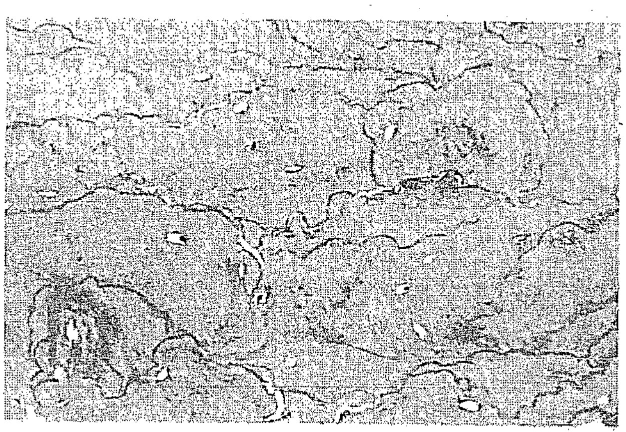
▣ **پیشگیری و درمان:** پیشگیری و درمان استئوپروز **با کلسیم کافی در رژیم غذایی، مکمل‌های ویتامین D و برنامه‌های ورزشی منظم (که قبل از سن ۳۰ سالگی آغاز شود)** شروع می‌گردد. تجویز **بیس فسفونات** به دلیل توانایی آن در کاهش جذب استخوان بخش مهمی از درمان استئوپروز به شمار می‌رود. **آگونیست‌های انتخابی گیرنده استروژن** نیز گروه دیگری از داروهای فزآینده توده استخوان هستند اما فاقد عوارض مربوط به مصرف استروژن می‌باشند. تجویز **هورمون پاراتیروئید** نیز رویکرد دیگری برای درمان استئوپروز است و می‌تواند برای بیمارانی که قادر به تحمل استروژن درمانی نیستند استفاده شود.

بیماری پاژه (Osteitis Deformans)

▣ **تعریف:** این بیماری با اپیزودهای مکرر فعالیت تهاجمی و موضعی استئوکلاست‌ها و جذب استخوانی (**مرحله استئولیتیک**) و به دنبال آن تولید فراوان استخوان (**مرحله استئوبلاستیک ـ استئوکلاستیک Mixed**)، و در نهایت خستگی فعالیت سلولی (**مرحله استئواسکلروتیک**) شناخته می‌شود. اثر این فرآیندها، **افزایش توده استخوانی** است؛ با این وجود، استخوانی که به تازگی شکل گرفته است، دچار **اشکال** بوده و **فاقد قدرت کافی** است.

▣ **اپیدمیولوژی:** بیماری پاژه معمولاً تا قبل از **اواسط میان سالی** بروز نمی‌کند، اما پس از این زمان شیوع آن افزایش می‌یابد.

▣ **مورفولوژی:** بیماری پاژه ممکن است به شکل ضایعات منفرد (Monostotic) و یا در محل‌های متعددی از اسکلت بدن (Polyostotic) به همراه تفاوت‌های قابل توجه در هر محل ایجاد شود. نمای پاتوگنومونیک میکروسکوپی



شکل ۱-۱۲. الگوی پاتوگنومونیک موزاییکی در بیماری پاژه.
در الگوی موزاییکی استخوان‌های لاملار به شکل یک پازل درمی‌آیند.

بیماری پاژه **الگوی موزاییکی** است. در الگوی موزاییکی استخوان‌های لاملار به شکل یک **پازل** درمی‌آیند (**شکل ۱-۱۲**).

▣ **پاتوژنز:** شواهد موجود نشان می‌دهند که **عفونت پارامیکسوویروس** زمینه‌ساز بیماری پاژه است. **پارامیکسوویروس** می‌تواند **ترشح IL-1** را از سلول‌های آلوده تحریک کند، و این سیتوکاین در استخوان مبتلا به پاژه به وفور تولید می‌شود. این عوامل، **استئوکلاست‌ها** را فعال می‌کنند. استئوکلاست‌ها در بیماری پاژه به عوامل فعال‌کننده مانند **ویتامین D و لیگاند RANK** بیش از حد پاسخ می‌دهند.

▣ **سیر بالینی:** یافته‌های بالینی **به وسعت و محل ضایعه** بستگی دارند. بیماری پاژه در ۱۵٪ موارد **تک استخوانی (تیبیا، ایلئوم، فمور، جمجمه، مهره‌ها و هومروس)** و در باقی موارد **چند استخوانی (لگن، ستون فقرات و جمجمه)** است. **اسکلت محوری یا بخش پروگزیمال فمور** در ۸۰٪ موارد درگیر هستند. گرفتاری **دنده‌ها، فیبولا و استخوان‌های کوچک دست و پا** غیرمعمول است. اگرچه بیماری پاژه می‌تواند عوارض اسکلتی، عصبی ـ عضلانی و قلبی عروقی متعددی داشته باشد، اما در اکثر موارد، بیماری خفیف بوده و تنها به صورت **یافته‌های رادیوگرافیک تصادفی** کشف می‌شوند.

نکته‌ای بسیار مهم: افزایش آلکالن فسفاتاز سرم و افزایش هیدروکسی پرولین ادرار نشان‌دهنده Turnover افزایش یافته استخوان هستند.

۱ ـ در برخی از بیماران **ضایعات استخوانی هیپرواسکولار زودهنگام**، سبب **گرمی پوست و بافت زیر جلدی** منطقه درگیر می‌شوند. در بیمارانی که مبتلا به بیماری چند استخوانی گسترده هستند، افزایش عروق می تواند باعث **نارسایی احتقانی قلب با برون‌ده بالا** شوند.

۲ ـ در مرحله تکثیری بیماری که جمجمه را درگیر می‌کند، علائم شایع (که با **درگیری اعصاب** در ارتباط هستند) شامل **سردرد، و اختلالات بینایی و شنوایی** می‌باشند. همه این علائم به دلیل **تغییر شکل استخوان‌های جمجمه و آسیب به اعصاب کرانیال** ایجاد می‌شوند.

۳ ـ **کمردرد و ضایعات مهره‌ها** شایع بوده و با **شکستگی‌ها** ناتوان‌کننده و **فشار بر ریشه اعصاب** همراه است.

۴ ـ استخوان های دراز درگیر در پاها اغلب به دلیل عدم توانایی استخوان پاژتوئید برای تغییر شکل مناسب در برابر استرس تحمل وزن، **دچار دفورمیتی** می‌شوند. به ویژه استخوان‌های دراز شکننده، محل‌های مناسبی برای **شکستگی‌های قطعه گچی (Chalkstick fracture)** هستند.

▣ **عوارض:** احتمال ایجاد **سارکوم** در ارتباط با ضایعات استئوبلاستی وجود دارد، اما یک عارضه نادر در **بیماری پاژه** به شمار رفته و تنها در ۱٪ بیماران رخ می‌دهد. سارکوم‌ها اغلب **استئوژنیک** هستند. توزیع این سارکوم‌ها اغلب متناسب با محل ضایعات پاژه است، مورد استثنا **اجسام مهره‌ای** هستند که بدخیمی در آنها به ندرت ایجاد می‌شوند. پیش‌آگهی بیمارانی که دچار **سارکوم ثانویه** می‌شوند **بسیار**

بد است. اما در غیاب تغییرشکل‌های بدخیم، بیماری پاژه معمولاً سیر نسبتاً خوش‌خیمی را طی می کند.

▣ درمان: اکثر بیماران علائم خفیفی دارند که با کلسی‌تونین و بیس فسفونات‌ها کنترل می‌شوند.

مثال: در کدام یک از ضایعات استخوانی زیر عوامل عفونی شبیه به پارامیکسوویروس یافت می‌شود؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۵)

الف) بیماری پاژه استخوان　ب) استئوم
ج) استئوکندروم　د) دیسپلازی فیبرو

پاسخ: الف

ریکتز و استئومالاسی

ریکتز و استئومالاسی هر دو تظاهرات کمبود ویتامین D هستند. تغییر اصلی در این بیماری‌ها، **مینرالیزاسیون ناقص استخوانی و در نتیجه غلبه بافت استخوانی بدون مواد معدنی** است. این حالت با استئوپروز در تضاد است، چرا که در استئوپروز محتوای معدنی استخوان باقیمانده طبیعی است، اما کل توده استخوانی کاهش یافته است. **ریکتز یک اختلال دوران کودکی** است که در آن نقص رشد استخوانی باعث ایجاد **دفورمیتی‌های استخوانی** می‌شود. **استئومالاسی** بیماری مشابهی در بالغین است، استخوانی که در فرآیند Remodeling شکل می‌گیرد بدون مواد معدنی بوده و منجر به **استئوپنی** و افزایش احتمال **شکستگی‌ها** می‌شود.

هیپرپاراتیروئیدی

هورمون پاراتیروئید (PTH) از راه‌های زیر نقش مهمی در هموستاز کلسیم ایفا می‌کند:

۱ ـ فعال‌سازی استئوکلاست‌ها، افزایش جذب استخوانی و تحرک کلسیم. این اثر به طور غیرمستقیم با واسطه افزایش تولید لیگاند RANK توسط استئوکلاست‌ها انجام می‌شود.

۲ ـ افزایش جذب کلسیم توسط توبول‌های کلیوی

۳ ـ افزایش ترشح ادراری فسفات‌ها

۴ ـ افزایش تولید ویتامین D فعال یا 1,25(OH)2-D در کلیه‌ها، که خود جذب کلسیم را در روده افزایش داده و کلسیم استخوان را با القاء لیگاند RANK به حرکت در می‌آورد.

اثر این فرآیندها، **افزایش کلسیم سرم** است که در شرایط طبیعی، مانع از تولید بیشتر PTH می‌شود.

▣ مورفولوژی: Hallmark افزایش PTH سرم، **افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها، به همراه جذب استخوانی** است. استخوان‌های متراکم و اسفنجی از بین رفته و با **بافت سست همبند** جایگزین می‌شوند. جذب استخوانی به طور ویژه در **مناطق زیرپریوستی** به چشم می خورد و تغییرات رادیوگرافیک ایجاد می‌کند که به بهترین شکل در **بخش رادیال بندهای میانی انگشت‌های دوم و سوم** دیده می‌شوند. در نمای میکروسکوپی، **فعالیت جذبی بیش از حد با حضور تعداد زیاد استئوکلاست‌ها و اروزیون‌ها حاصله در سطوح استخوانی** تظاهر می‌یابد. **فضای مغز استخوان** حاوی مقادیر افزایش یافته **بافت فیبروواسکولار سست** می‌گردد. **رسوبات هموسیدرین** مشاهده می‌شوند که نشان‌دهنده **دوره‌های خونریزی** به علت شکستگی در استخوان ضعیف شده می‌باشند. در برخی موارد، **تجمعات استئوکلاست‌ها، سلول‌های ژانت واکنشی و دبری‌های خون‌ریزی** یک توده مشخص ایجاد می‌کنند که **تومور قهوه‌ای هیپرپاراتیروئیدیسم**[1] نامیده می‌شود. **تغییرات کیستیک** در چنین ضایعاتی شایع هستند (و به همین علت نام **استئیت کیستیک فیبروزان** به آنها اطلاق می‌شود) و می‌توانند با نئوپلاسم‌های اولیه استخوان اشتباه شوند.

نکته : با کاهش توده استخوانی، بیماران به طور فزآینده‌ای مستعد **شکستگی، تغییر شکل استخوانی و ضایعات مفصل** می‌شوند. خوشبختانه کاهش سطح PTH می‌تواند سبب بهبود کامل ضایعات شود.

استئونکروز (نکروز آواسکولار)

▣ پاتوژنز و اتیولوژی: نکروز ایسکمیک به همراه انفارکتوس استخوان حاصل از آن نسبتاً شایع است. مکانیسم‌هایی که با ایسکمی استخوان در ارتباط هستند؛ عبارتند از:

۱ ـ فشردگی و یا تخریب عروقی (به دنبال شکستگی)

۲ ـ مصرف استروئید

۳ ـ بیماری ترومبوآمبولیک (مانند حباب‌های نیتروژن در بیماری Caisson)

۴ ـ بیماری عروقی اولیه (مانند واسکولیت)

نکته : بسیاری از موارد نکروز استخوانی به دلیل شکستگی‌ها و یا پس از مصرف استروئید ایجاد می‌شوند.

▣ مورفولوژی: استخوان مرده **با لاکوناهای خالی** به طور پراکنده با نواحی **نکروز چربی و ترکیبات نامحلول کلسیم** پوشیده می‌شود. **کورتکس** اغلب تحت‌تأثیر قرار نمی‌گیرد چرا که دارای **جریان خون کلترال** است؛ در **انفارکت‌های زیرغضروفی**[2]، غضروف مفصلی زیرین زنده می‌ماند چرا که مایع سینوویال می‌تواند مواد مغذی را برای آن فراهم آورد. با گذر زمان، **استئوکلاست‌ها** می‌توانند بسیاری از ترابکولاهای استخوانی نکروتیک را هضم کنند؛ قطعه استخوان مرده‌ای که باقی بماند به عنوان داربستی برای تشکیل استخوان جدید عمل می‌کند، به این فرآیند Creeping Substitution گفته می‌شود.

▣ سیر بالینی: علائم به اندازه و محل ضایعه بستگی دارند. **انفارکت‌های زیر غضروفی در ابتدا با درد** در حین فعالیت جسمانی بروز می کنند که با گذشت زمان، مدت آن بیشتر می شود. **انفارکت‌های مدولاری** معمولاً **از نظر بالینی بدون علامت** هستند مگر آنکه بسیار بزرگ باشند (برای مثال در بیماری Gaucher و یا آنمی سیکل سل). انفارکت‌های مدولاری اغلب پایدار هستند؛ اما انفارکت‌های زیرغضروفی اغلب ریزش کرده و باعث **استئوآرتریت شدید** می‌شوند.

استئومیلیت چرکی (پیوژن)

▣ اتیولوژی: اغلب موارد استئومیلیت حاد توسط **باکتری‌ها** ایجاد می‌شوند. میکروارگانیسم‌های مهاجم از طریق یکی از این راههای زیر به استخوان دست پیدا می‌کنند:

۱ ـ **انتشار خونی (هماتوژن)** که از همه شایع‌تر است.

۲ ـ **گسترش از عفونت در مفصل در بافت نرم مجاور**

۳ ـ لانه گزینی تروماتیک پس از شکستگی‌های گسترده و یا عمل‌های ارتوپدی.

در مجموع **استافیلوکوک اورئوس** شایع‌ترین ارگانیسم ایجادکننده این بیماری است. E-coli و استرپتوکوک گروه B عوامل مهم ایجادکننده استئومیلیت در نوزادان هستند؛ در حالی که سالمونلا یک پاتوژن شایع در افراد دچار آنمی سیکل سل است. عفونت‌های باکتریال Mixed، شامل بی‌هوازی‌ها، به طور معمول ایجادکننده **استئومیلیت بعد از ترومای استخوان** هستند. در ۵۰٪ موارد، هیچ ارگانیسمی شناسایی نمی‌شود.

▣ مورفولوژی: تغییرات مورفولوژیک در استئومیلیت به **مرحله (حاد، تحت حاد، و یا مزمن)** و **محل عفونت** بستگی دارد. باکتری پاتوژن، تکثیر یافته و **یک واکنش التهابی حاد** القاء می کند و **سبب مرگ سلولی** می‌شود. استخوان درگیر دچار نکروز زودرس می‌شود؛ استخوان مرده در محل‌های عفونت **سکستروم** نامیده می شود. باکتری‌ها و التهاب می‌توانند از طریق **سیستم‌های هاورس** نفوذ کرده و به **پریوست** برسند. در کودکان، پریوست به طور سست به کورتکس متصل شده است؛ در نتیجه، **آبسه‌های بزرگ زیرپریوستی** ممکن است ایجاد شوند. سپس بلند شدن پریوست، جریان خون به منطقه درگیر را مختل کرده و آسیب عفونی و ایسکمی می‌توانند باعث **نکروز قطعه‌ای (سگمنتال)** استخوان شوند. پارگی پریوست می‌تواند سبب آبسه در بافت نرم اطراف و **ایجاد سینوس تخلیه کننده** (Draining sinus) شود.

1- Brown tumor of hyperparathyroidism

2- Subchondral Infarct

نکته: در **نوزادان** (به طور نادر در بزرگسالان)، **عفونت اپی‌فیز** می‌توانند به مفصل مجاور انتشار یافته و **آرتریت چرکی** ایجاد کند.

پس از اولین هفته عفونت، تعداد سلول‌های التهابی مزمن بیشتر می‌شود. آزاد شدن سیتوکاین‌های لکوسیتی جذب استخوان توسط استئوکلاست، رشد بافت فیبروز و تشکیل استخوان در اطراف را تحریک می‌کند. **استخوان Woven یا لاملار واکنشی** ممکن است شکل گیرد؛ هنگامی که این استخوان لایه‌ای از بافت زنده را در اطراف بخش مرده استخوان تشکیل می‌دهد، به آن **Involucrum** گفته می‌شود. ارگانیسم‌های زنده می‌تواند تا سال‌ها پس از عفونت اصلی در **سکستروم** باقی بمانند.

◘ **تظاهرات بالینی:** استئومیلیت به طور کلاسیک به شکل **بیماری سیستمیک با احساس ضعف، تب، لکوسیتوز و درد ضرباندار** در قسمت‌های گرفتار تظاهر می‌یابد. علائم می توانند خفیف بوده و تنها شامل **تب بدون توجیه**، به ویژه در **نوزادان**، و یا **درد موضعی در بالغین** باشد.

◘ **تشخیص:** تشخیص با یافته‌های کاراکتریستیک رادیولوژیک داده می‌شود: **یک کانون تخریبی لیتیک که با یک حلقهٔ اسکلروتیک** احاطه شده است. در بسیاری از بیماران درمان نشده، کشت خون مثبت است، اما **بیوپسی و کشت استخوان** معمولاً برای شناسایی عامل پاتوژن مورد نیاز هستند.

◘ **درمان:** ترکیب **آنتی‌بیوتیک‌ها و درناژ جراحی** اغلب درمانی است، اما حدود یک چهارم موارد بهبود نمی‌یابند و به شکل عفونت مزمن ادامه پیدا می‌کنند.

استئومیلیت سلی

عفونت استخوانی در **۱ تا ۳٪** موارد **سل ریوی** بروز می‌یابد. این ارگانیسم‌ها معمولاً از طریق **جریان خون** به استخوان می‌رسند، اگرچه ممکن است انتشار مستقیم از یک کانون عفونی (به عنوان مثال از گره‌های مدیاستن به مهره‌ها) نیز رخ دهد. در انتشار هماتوژن، **استخوان‌های دراز و مهره‌ها** محل‌های شایع عفونت هستند. این ضایعات اغلب **منفرد** هستند، اما می توانند **چند کانونی** باشند، به ویژه در بیمارانی که دچار **نقص ایمنی زمینه‌ای** نیز هستند. به دلیل اینکه باسیل‌های سل **میکروهوازی** هستند، **سینوویوم** که فشار اکسیژن بیشتری دارد محل مناسبی برای عفونت اولیه است. سپس عفونت به **اپی‌فیزهای مجاور** انتشار می‌یابد که در آنجا باعث **التهاب گرانولوماتو به همراه نکروز پنیری و تخریب گسترده استخوانی** می‌شود.

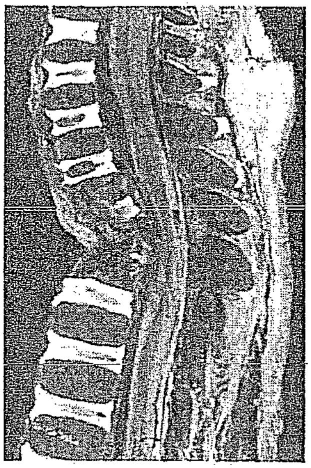
سل در جسم مهره‌ها یا بیماری Pott یک نوع شایع از استئومیلیت است. عفونت در این محل باعث **دفورمیتی مهره‌ها و کلاپس آنها به همراه اختلالات نورولوژیک ثانویه** می‌شود. گسترش عفونت به **بافت نرم اطراف با ایجاد آبسه در عضله پسواس** در بیماری Pott بسیار شایع است (شکل ۲-۱۲).

تومورهای استخوانی

تومورهای اولیه استخوان **شیوع کمتری** نسبت به متاستازهای استخوانی دارند.

◘ **تومورهای اولیه: تومورهای فیبری تولید کنندهٔ ماتریکس** شایع‌ترین نوع این نئوپلاسم‌ها هستند و در بین تومورهای خوش‌خیم، **استئوکندروم** رایج‌ترین انواع می‌باشند. **استئوسارکوم** شایع‌ترین کانسر اولیه استخوان است و پس از آن **کندروسارکوم و سارکوم یوئینگ** از سایر سرطان‌های اولیه استخوان شایع‌تر هستند. شیوع تومورهای خوش‌خیم استخوان به ویژه **قبل از سن ۴۰ سالگی** از تومورهای بدخیم بسیار بیشتر است؛ تومورهای استخوانی در **سنین پیری** تمایل بیشتری به‌بدخیمی دارند.

اغلب تومورهای استخوان در **دهه‌های اول زندگی** ایجاد شده و تمایل بیشتری به ایجاد در استخوان های **دراز اندام‌ها** دارند. با این وجود، انواع خاصی از تومورها گروه‌های سنی و قسمت‌های آناتومیک خاصی را درگیر می‌کنند.



شکل ۲-۱۲. استئومیلیت سلی

تومورهای استئوژنیک (استخوان‌ساز)

استئوم (Osteoma)

استئوم‌ها ضایعات خوش‌خیم استخوانی هستند. شایع‌ترین محل این تومورها **سر و گردن** به همراه **سینوس‌های پارانازال** است. این تومورها به طور معمول در **میانسالی** دیده می‌شوند. استئوم معمولاً **منفرد** بوده و به شکل **توده‌های لوکالیزه سخت، با رشد آهسته و به سمت بیرون در سطح استخوان** دیده می‌شوند. ضایعات متعدد یکی از ویژگی‌های **سندرم گاردنر** هستند که یک **بیماری ارثی** است. در نمای بافتی، استئوم ها ترکیب ملایمی از استخوان **Woven و لاملار** هستند. استئوم مهاجم نبوده و دستخوش دگرگونی به سمت بدخیمی نمی‌شود.

مثال: **در بین ضایعات نئوپلاستیک استخوان‌ساز کدام یک تمایل بیشتری به درگیری استخوان‌های صورت دارد؟** (پرانترنی ـ اسفند ۷۸)

الف) Osteoma　　ب) Osteosarcoma

ج) Osteoid osteoma　　د) Osteoblastoma

پاسخ: الف

استئوم استئوئید و استئوبلاستوم

◘ **تعریف:** استئوم استئویید و استئوبلاستوم نئوپلاسم‌های خوش‌خیم با مشخصات بافتی بسیار مشابه هستند. هر دو ضایعه به طور معمولاً در **سال‌های نوجوانی و دهه دوم زندگی** به‌وجود می‌آیند و در **مردها** شیوع بیشتری دارند. قسمت مرکزی تومور، که نیدوس (Nidus) نامیده می‌شود، به طور اختصاصی رادیولوسنت است، اما ممکن است مینرالیزه و اسکلروتیک شود. **استئوم استئویید اغلب از پروگزیمال فمور و تیبیا** منشأ می‌گیرد و **کمتر از ۲ سانتی‌متر** است، در حالی که استئوبلاستوم‌ها **بزرگ‌تر** هستند.

◘ **تظاهرات بالینی: درد موضعی** اغلب یک شکایت شایع در استئوم استئویید بوده و معمولاً **با آسپیرین برطرف** می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی). **استئوبلاستوم‌ها** در اکثر موارد در **ستون مهره‌ها** به وجود می‌آیند؛ این تومورها نیز با درد همراه هستند، اگرچه مشخص کردن محل درد دشوار بوده و **به آسپیرین نیز پاسخ نمی‌دهند**. برداشتن موضعی درمان انتخابی است؛ ضایعاتی که به طور کامل برداشته نشده‌اند ممکن است مجدداً عود کنند. تغییر ماهیت به سمت بدخیمی در این تومورها ناشایع است مگر آنکه ضایعه با **رادیاسیون** درمان شود.

◘ مورفولوژی: در نمای Gross، هر دو ضایعه توده‌های گرد تا بیضوی حاوی بافت هموراژیک شبیه شن‌های تیره هستند. یک حلقه از استخوان اسکلروزه در حاشیه‌های هر دو نوع تومور وجود دارد؛ با این حال در استئوم استئویید آشکارتر است. در نمای میکروسکوپیک، هر دو نئوپلاسم از ترابکولاهای استخوانی Woven (درهم تنیده) که با استئوبلاست‌ها احاطه شده‌اند، تشکیل شده‌اند. استرومای میانی، بافت همبند سست و دارای عروق است که حاوی مقادیر متغیری از سلول‌های Giant است.

توجه: منظور از استخوان‌های Woven، استخوان‌های در هم رفته و درهم تنیده است.

مثال: بیمار پسر ۱۵ ساله‌ای است که با درد شبانه در زانوی راست مراجعه نموده است. در بررسی رادیولوژیک، منطقه گرد و شفاف و با کلسیفیکاسیون مرکزی با قطر کمتر از ۲ سانتی‌متر در قسمت پروگزیمال استخوان تیبیا مشاهده می‌گردد. در بررسی هیستوپاتولوژیک، ترابکول‌های نامنظم استخوانی در هم تنیده شده که با حاشیه استئوبلاستی برجسته احاطه شده‌اند، دیده می‌شود. کدامیک از تشخیص‌های زیر مطرح می‌باشد؟ (دستیاری - بهمن ۷۹)

الف) استئوبلاستوما　　ب) استئوئید استئوما
ج) استئوما　　د) استئوکندروما

پاسخ: ب

مثال: جوان فوتبالیستی با درد ساق پا در قسمت میانی استخوان تیبیا مراجعه نموده است. درد فوق به آسپرین جواب داده ولی مکرراً ایجاد می‌شود. در رادیولوژی، ضایعه‌ای با حدود مشخص در کورتکس استخوان با مرکز رادیولوسنت دارد. در بیوپسی ضایعه، تجمع ترابکول‌های استخوانی در هم رفته با ناحیه مرکزی بافت شل همبندی عروقی دیده می‌شود. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۷)

الف) Fibrous Cortical Defect　　ب) Osteosarcoma
ج) Fibrous Dysplasia　　د) Osteoid Osteoma

پاسخ: د

مثال: مردی ۲۲ ساله با درد قسمت پروگزیمال ران راست به پزشک مراجعه می‌کند. در رادیوگرافی به عمل آمده ضایعه‌ای با حدود مشخص در قشر استخوان دیده می‌شود. در بررسی میکروسکوپی توده‌ای گرد با حاشیه‌ای از بافت اسکلروزه، ترابکول‌های به هم پیچیده استخوانی که توسط استئوبلاست‌ها احاطه شده و استرومای بینابینی متشکل از بافت همبندی پرعروق و شل حاوی تعداد متغیری سلول ژآنت مشاهده می‌گردد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی - شهریور ۹۰)

الف) استئوکندروم　　ب) کندروم
ج) استئوم استئوئید　　د) کندروسارکوم

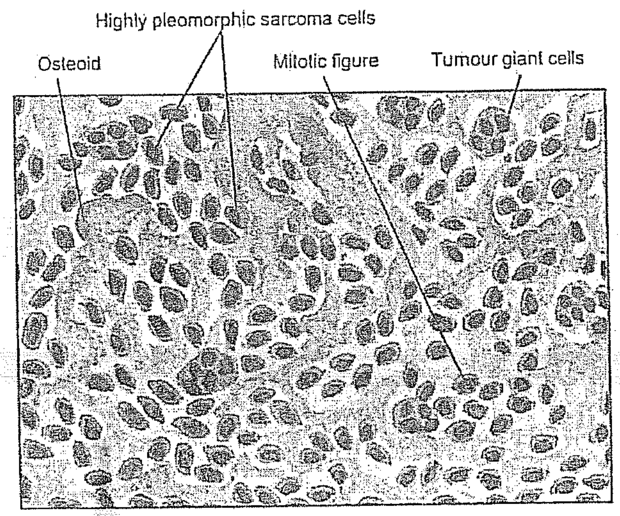
پاسخ: ج

استئوسارکوم

◘ تعریف و اپیدمیولوژی: استئوسارکوم یک تومور مزانشیمال بسازنده استخوان است. بدون در نظر گرفتن میلوم و لنفوم، استئوسارکوم شایع‌ترین تومور اولیه بدخیم استخوان است که مسئول ۲۰٪ از تومورهای اولیه استخوان می‌باشد. استئوسارکوم در همه گروه‌های سنی روی می‌دهد، اما حدود ۷۵٪ بیماران کمتر از ۲۰ سال سن دارند؛ پیک‌های سنی دیگری در سنین میانسالی و اغلب به همراه دیگر بیماری‌ها مانند بیماری پاژه، انفارکت‌های استخوانی و سابقه قبلی رادیاسیون دیده می‌شوند. مردها بیشتر از زن‌ها مبتلا می‌شوند.

◘ مناطق شایع: اگرچه هر استخوانی می‌تواند گرفتار شود، اما اغلب تومورها از قسمت‌های متافیزی استخوان‌های دراز اندام‌ها شکل می‌گیرند، و در ۶۰٪ موارد در اطراف زانو، در ۱۵٪ موارد در لگن و در ۱۰٪ موارد در زانو و در ۸٪ موارد در فک به وجود می‌آیند.

◘ مورفولوژی: در نمای Gross، استئوسارکوم‌ها تومورهای شن مانند (Gritty)، به رنگ سفید مایل به خاکستری هستند که اغلب دارای خونریزی و دژنراسیون کیستیک هستند. سلول‌های تومور از نظر شکل و اندازه متفاوت هستند و اغلب دارای هسته‌های بزرگ و هیپرکروماتیک هستند؛ تومورهای



شکل ۳-۱۲. نمای میکروسکوپی استئوسارکوم

Bizarre سلول ژانت و میتوز شایع هستند. تولید استخوان مینرالیزه و یا بدون مینرالیزاسیون (استئویید) به وسیله سلول‌های بدخیم برای تشخیص استئوسارکوم ضروری هستند (۱۰۰٪ امتحانی). استخوان نئوپلاستیک به طور معمول خشن و ناهموار است. بافت‌های غضروفی و فیبری ممکن است به میزان متغیری وجود داشته باشند. هنگامی که غضروف بدخیم فراوان باشد، تومور استئوسارکوم کندروبلاستیک نامیده می‌شود. تهاجم عروقی و نکروز ناگهانی تومور شایع است (شکل ۳-۱۲).

◘ پاتوژنز: موتاسیون‌های ژن RB (ژن رتینوبلاستوم) در ۶۰ تا ۷۰٪ موارد تومورهای اسپورادیک دیده می‌شود و افراد مبتلا به رتینوبلاستوم ارثی (به علت موتاسیون در ژن RB) ریسک ۱۰۰۰ برابری برای ابتلا به استئوسارکوم دارند.

◘ ویژگی‌های بالینی: استئوسارکوم‌ها به شکل توده‌های دردناک بروز می‌یابند، اگرچه شکستگی‌های پاتولوژیک ممکن است اولین علامت باشند. رادیوگرافی نشان‌دهنده توده‌های بزرگ، تخریبی و به صورت مختلط لیتیک و بلاستیک هستند که حاشیه انفیلتراتیو دارند. این تومور به طور شایع به کورتکس تهاجم کرده و پریوست را بلند می‌کند که منجر به تشکیل استخوان واکنشی پریوستی می‌شود. تصویربرداری با اشعه X یک سایه مثلثی شکل در بین کورتکس و پریوست بلند شده (مثلث کادمن) نشان می‌دهد که مشخصه استئوسارکوم‌ها است. استئوسارکوم از طریق خون انتشار می‌یابند؛ در زمان تشخیص ۱۰ تا ۲۰٪ بیماران دچار متاستازهای ریوی هستند.

◘ درمان: علی‌رغم رفتار تهاجمی، درمان استاندارد با شیمی‌درمانی و درمان حفظ عضو، در حال حاضر دارای بقاء طولانی مدت ۶۰ تا ۷۰٪ است.

◘ استئوسارکوم ثانویه: استئوسارکوم ثانویه در گروه‌های سنی بالاتر بیشتر از استئوسارکوم اولیه روی می‌دهد. این تومورها در شایع ترین حالت در زمینه بیماری پاژه و مواجهه با رادیاسیون قبلی ایجاد می‌شوند. استئوسارکوم ثانویه تومور بسیاری مهاجمی است که به خوبی به درمان جواب نمی‌دهد.

مثال: اجسام کلسیفیه پساموم (Psammoma bodies) در همهٔ ضایعات نئوپلاستیک زیر ممکن است مشاهده شود، بجز: (پرانترنی - شهریور ۸۲)

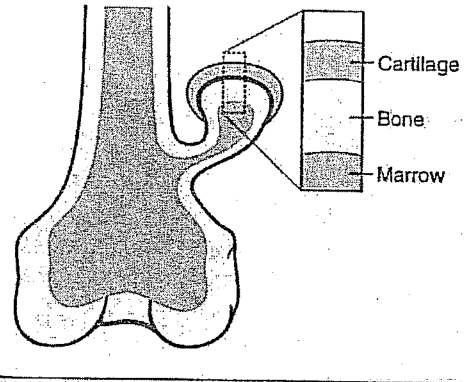
الف) کارسینوم پاپیلر تیروئید　　ب) آدنوکارسینوم سروزی تخمدان
ج) اوستئوسارکوم　　د) مننژیوم

پاسخ: ج

مثال: شایع‌ترین محل گرفتاری استئوسارکوم معمول (Conventional) کجا است؟ (پرانترنی - اسفند ۸۳)

الف) اطراف شانه　　ب) استخوان‌های متاتارس
ج) اطراف زانو　　د) لگن

پاسخ: ج



شکل ۴-۱۲. اگزوستوز در استئوکندرم

مثال: پسر بچه ۸ ساله‌ای با سابقه مثبت رتینوبلاستوم چشم در ۲ سال قبل، در حال حاضر با توده استخوان در فمور مراجعه کرده است. تاریخچه فامیلی از نظر وجود رتینوبلاستوم در خواهر و برادر بزرگتر بیمار مثبت می‌باشد. احتمال وجود کدام تومور استخوانی در این بیمار بیشتر است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۴)

الف) Ewing Sarcoma
ب) Osteogenic Sarcoma
ج) Chondroblastoma
د) Giant Cell Tumor

پاسخ: ب

تومورهای غضروف‌ساز

این نئوپلاسم‌ها، هیالن و غضروف Myxoid تولید می‌کنند. مانند تومورهای استئوژنیک، تومورهای غضروفی گستره‌ای از ضایعات خوش‌خیم و خودمحدودشونده تا بدخیمی‌های شدیداً مهاجم را تشکیل می‌دهند.

نکته: تومورهای خوش خیم غضروفی از تومورهای بدخیم غضروفی **شایع‌تر** هستند.

استئوکندروم

استئوکندروم‌ها، **اگزوستوز** نیز نامیده می شوند؛ این تومورها بیرون‌زدگی‌های نسبتاً شایع و خوش‌خیم با **کلاهک غضروفی** هستند که به یک پایه استخوانی متصل می‌باشند. استئوکندروم‌های منفرد معمولاً در ابتدا در اواخر بلوغ و اوایل بزرگسالی تشخیص داده می‌شوند (نسبت مرد به زن ۳ به یک)؛ استئوکندروم های متعدد در اوایل کودکی به شکل **اگزوستوز ارثی متعدد** ظاهر می‌شوند که یک **اختلال اتوزومال غالب** است. **غیرفعال شدن هر دو نسخه ژن EXT** در کندروسیت‌ها در هر دو نوع اسپورادیک و ارثی استئوکندروم دیده می‌شود. این ژن سرکوبگر تومور، **گلیکوزیل ترانسفرازهای ضروری برای پلیمریزاسیون هپارین سولفات** را کد می‌کند. استئوکندروم‌ها تنها در استخوان‌هایی با منشأ غضروفی و در **متافیزها** در نزدیکی صفحه **رشد استخوان‌های بلند توبولار، به ویژه زانو** ایجاد می‌شوند؛ رشد این تومورها اغلب پس از کامل شدن رشد طبیعی اسکلت متوقف می‌شود. به ندرت این تومورها در استخوان‌های **لگن، اسکاپولا و دنده‌ها** شکل می‌گیرند و در این مناطق اغلب **بدون پایه** (Sessile) هستند.

▫ مورفولوژی: استئوکندروم ها از نظر اندازه بین **۱ تا ۲۰ سانتی‌متر** متغیر هستند. کلاهک آنها **غضروف هیالن خوش‌خیم** است (شکل ۴-۱۲).

▫ علائم بالینی: استئوکندروم ها توده‌هایی با **رشد آهسته** هستند که در صورت **فشار آوردن به عصب یا شکستگی ساقه تومور، دردناک** می‌باشند. در بسیاری از موارد این تومورها تنها به صورت تصادفی تشخیص داده می‌شوند.

کندروم

کندروم‌ها **تومورهای خوش خیم غضروف هیالن** هستند. اگر این تومورها از **مدولا** منشأ گرفته باشند، **Enchondromas (انکوندروم)** نامیده می‌شوند؛ اگر این تومورها بر سطح استخوانی شکل گرفته باشند، **Juxtacortical chondromas** نامیده می‌شوند. انکوندروم معمولاً در افراد بین **۲۰ تا ۵۰ سال** تشخیص داده می‌شوند؛ این تومورها، **منفرد** و در محل **متافیزی استخوان‌های توبولار** هستند؛ استخوان‌های درگیر شایع در این تومور **استخوان‌های توبولار کوتاه دست و پا** می‌باشند.

نکته: بیماری اولیر (Ollier's disease) با **کندروم‌های متعدد معمولاً در یک نیمهٔ بدن** و **سندرم مافوچی** (Maffucci's syndrome) با **کندروم‌های متعدد و آنژیوم بافت‌های نرم** مشخص می‌گردند.

نکته: این تومورها اغلب در **استخوان‌های کوچک دست‌ها و پاها (از مچ به پایین)** ایجاد می‌شوند.

▫ مورفولوژی: انکوندروم، **ندول‌های شفاف به رنگ آبی متمایل به خاکستری با اندازه کمتر از ۳ سانتی‌متر** هستند. در نمای میکروسکوپیک، **ماتریکس هیالن با حدود مشخص و کندروسیت‌های خوش‌خیم** دیده می‌شود. در اطراف تومور **استخوانی شدن درون غضروفی** دیده می‌شود؛ در حالی که مرکز ضایعه اغلب **کلسیفیه شده و می‌میرد.**

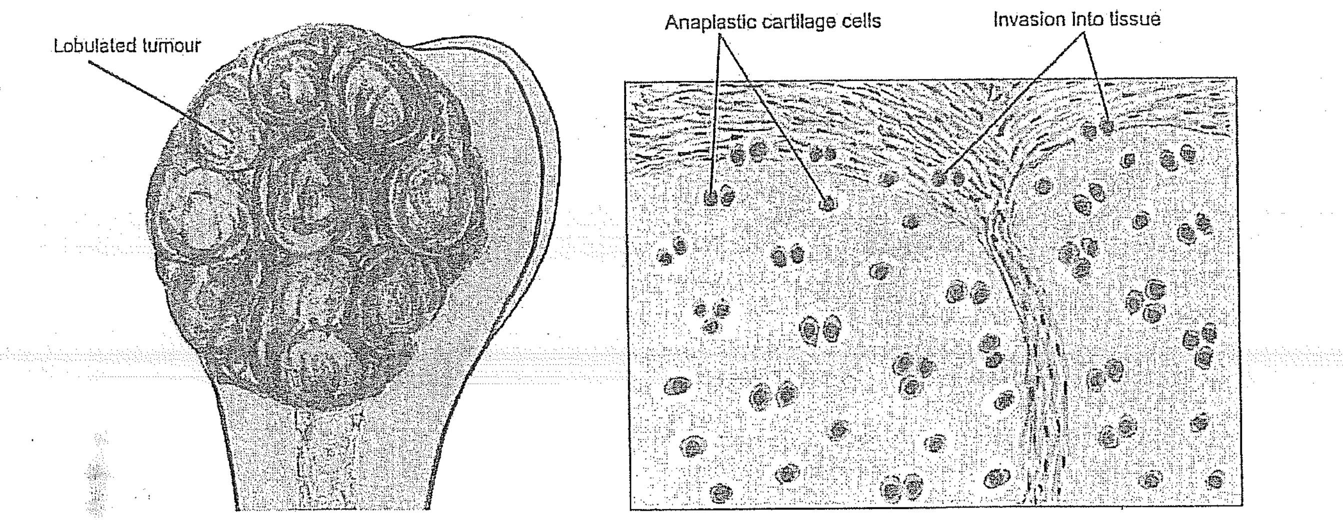
▫ تظاهرات بالینی: اکثر انکوندروم‌ها به صورت **تصادفی** کشف می‌شوند؛ به ندرت این تومورها دردناک بوده و یا سبب بروز شکستگی‌های پاتولوژیک می‌گردند. در تصویربرداری با اشعه X **ندول‌های مینرالیزه نشده غضروف، ضایعات رادیولوسنت بیضی با حدود مشخص** ایجاد می‌کنند که با حلقه باریکی از استخوان رادیودنس احاطه شده است (**نشانه O-Ring**). کندروم‌های منفرد به ندرت به سمت بدخیمی پیشرفت می‌کنند، اما انواعی که با انکوندروم‌ها همراه هستند ریسک بیشتری برای بدخیم شدن دارند. **سندرم مافوچی** با افزایش خطر ایجاد سایر انواع بدخیمی‌ها، از جمله کارسینوم **تخمدان و گلیوم مغز** در ارتباط است.

کندروسارکوم

▫ تعریف: کندروسارکوم ها شامل انواعی از تومورها هستند که ویژگی مشترک آنها توانایی تولید **غضروف نئوپلاستیک** است. اکثر مبتلایان **بیشتر از ۴۰ سال** سن دارند، و **مردها دو برابر زن‌ها** مبتلا می‌شوند. شیوع آن نصف استئوسارکوم است (**شکل ۵-۱۲**).

▫ مورفولوژی: کندروسارکوم معمولی (Conventional) در **حفره مدولاری استخوان** ایجاد شده و **یک توده وسیع و براق** ایجاد می‌کند که اغلب **کورتکس** را تخریب می‌نماید. این تومورها حاوی **هیالن بدخیم و غضروف Myxoid** هستند. در کندروسارکوم Myxoid تومورها **چسبنده و ژلاتینی** بوده و ماتریکس از مقطع آن بیرون می‌زند. **کلسیفیکاسیون‌های نقطه‌ای** به طور شایع وجود دارند، و **نکروز مرکزی** ممکن است **فضاهای کیستی** ایجاد کند. کورتکس مجاور ضخیم و یا دچار خوردگی شده و تومور با گسترش وسیعی به **درون حفرات مغز استخوان و بافت نرم اطراف** رشد می‌کند. **Grade تومور** بر اساس **سلولاریته، آتیپی سلول و فعالیت میتوزی** تعیین می‌شود. تومورهای با گرید پایین مشابه غضروف طبیعی هستند. ضایعات وخیم‌تر حاوی **کندروسیت‌های پلئومورفیک با میتوزهای متعدد** هستند.

▫ یافته‌های بالینی: کندروسارکوم ها اغلب در **لگن، شانه‌ها و دنده‌ها** ایجاد می‌شوند؛ و برخلاف انکوندروم‌ها به **ندرت اندام‌های تحتانی** را گرفتار می‌کنند. این ضایعات اغلب به شکل **ضخیم شدن واکنشی کورتکس** دیده می‌شوند، در حالی که نئوپلاسم‌های شدیدتر و مهاجم، کورتکس را تخریب کرده و باعث تولید یک **توده بافت نرم** می‌شوند؛ در نتیجه، هرقدر تومور **رادیولوسنت‌تر** باشد، احتمال وخیم بودن آن **بیشتر** است. همچنین ارتباط مستقیمی **بین وخامت تومور و رفتار بیولوژیک** آن وجود دارد. **اندازه تومور** یک ویژگی دیگر در تعیین پیش‌آگهی این تومورها است، تومورهای **بزرگ‌تر از ۱۰ سانتی‌متر** مهاجم‌تر از تومورهای کوچک‌تر هستند.



شکل ۵-۱۲. کندروسارکوم در نمای Gross (شکل A) و میکروسکوپیک (شکل B)

▫ عوارض: کندروسارکوم ها از راه انتشار خونی و اغلب به ریه و اسکلت متاستاز می‌دهند.

▫ درمان: کندروسارکوم‌های معمولی با اکسیزیون وسیع جراحی درمان می‌شوند؛ به دلیل سیر بالینی تهاجمی این تومورها، برای انواع مزانشیمال و تمایزنیافته، شیمی‌درمانی به درمان اضافه می‌شود.

تومورهای فیبری و فیبری استخوانی

Fibrous and Fibro-osseous Tumors

نقص فیبروز کورتیکال و فیبروم Non-ossifying

▫ تعریف و اپیدمیولوژی: نقایص فیبروز کورتیکال در ۳۰ تا ۵۰٪ کودکان بزرگ‌تر از ۲ سال ایجاد می‌شود؛ این اختلالات احتمالاً به جای آنکه نئوپلاسم‌های حقیقی باشند، نقایص تکاملی هستند. اکثر این ضایعات کمتر از ۰/۵ سانتی‌متر بوده و در متافیز دیستال فمور و پروگزیمال تیبیا رشد می‌کنند؛ ۵۰٪ از این ضایعات دوطرفه یا متعدد هستند. ضایعات بزرگتر (۶-۵ سانتی‌متر) در فیبروم Non-ossifying ایجاد می‌شوند.

▫ مورفولوژی: نقایص فیبروز کورتیکال و فیبروم‌های Non-ossifying هر دو به شکل ضایعات رادیولوسنت با حدود مشخص دیده می‌شوند که با منطقه باریکی از اسکلروز احاطه شده‌اند. در نمای ماکروسکوپی، این ضایعات به رنگ خاکستری تا زرد مایل به قهوه‌ای بوده و در نمای میکروسکوپیک ضایعات سلولی حاوی فیبروبلاست‌های خوش‌خیم و ماکروفاژهای فعال شامل انواع چندهسته‌ای (Multinucleated) هستند. فیبروبلاست‌ها به طور کلاسیک دارای الگوی مارپیچی (Storiform [pinwheel]) هستند.

▫ تظاهرات بالینی: نقایص فیبروز کورتیکال بدون علامت بوده و اغلب به صورت ضایعات رادیوگرافیک تصادفی کشف می‌شوند. اغلب این ضایعات در عرض چند سال به طور خودبه‌خودی دستخوش تمایز به شکل استخوان کورتیکال طبیعی شده و احتیاجی به بیوپسی ندارند. شمار اندکی از تومورها که بزرگ شده و تبدیل به فیبروم Non-ossifying می‌شوند، می‌توانند با شکستگی‌های پاتولوژیک بروز پیدا کنند؛ در چنین مواردی بیوپسی برای رد سایر تومورها ضروری است.

دیسپلازی فیبرو

▫ تعریف: دیسپلازی فیبرو یک تومور خوش‌خیم است که همه اجزاء استخوان طبیعی در آن وجود دارند، اما قادر به تمایز یافتن به ساختارهای بالغ نمی‌باشند.

▫ انواع: دیسپلازی فیبرو به ۳ شکل زیر وجود دارد:

۱- درگیری یک استخوان منفرد (Monostotic)

۲- درگیری چند استخوان (Polyostotic)

۳- سندرم McCune-Albright: یک نوع چند استخوانی است که با رنگدانه‌های Cafe au lait در پوست و اختلالات آندوکرین به خصوص در دوران بلوغ همراه است. در این بیماری ضایعات اسکلتی، پوستی و اندوکرین از موتاسیون‌های سوماتیک ایجاد می‌شود که بر G-Protein اثر می‌گذارند و آدنیل-سیکلاز را فعال نموده و موجب تولید بیش از حد آدنوزین منوفسفات و بیش‌فعالی سلولی می‌شوند.

▫ مورفولوژی: در نمای ماکروسکوپی، مشخصه دیسپلازی فیبرو ضایعات درون مدولا با حاشیه مشخص با اندازه‌های متغیر است؛ توده‌های بزرگ به استخوان دست‌اندازی کرده و آن را تخریب می‌نمایند. بافت درگیر شیری رنگ و دانه دانه می‌باشد. در نمای میکروسکوپیک، این ضایعه دارای ترابکولاهای پیچ و تاب خورده استخوان در هم بافته (Woven) (مشابه حروف چینی[1])، بدون حاشیه استئوبلاستی بوده و پرولیفراسیون فیبروبلاستی با سلولاریتی متوسط می‌باشد.

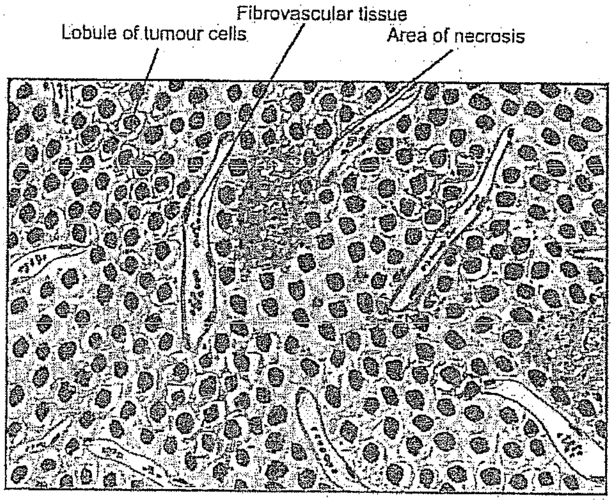
▫ تظاهرات بالینی: سیر طبیعی بیماری به وسعت درگیری اسکلتی بستگی دارد؛ افرادی که مبتلا به بیماری تک استخوانی هستند، معمولاً علائم بسیار کمی دارند. در تصویربرداری با اشعه X ضایعات دارای نمای شیشه مات[2] با حدود مشخص هستند.

▫ درمان: ضایعات علامت دار با جراحی Conservative درمان می‌شوند.

یادداشت

1- Chinese characters

2- Ground-glass



شکل ۶-۱۲. سارکوم یوئینگ (Ewing's)

تومورهای متفرقه استخوانی

سارکوم یوئینگ و تومور اولیه نوروا کتودرمال

سارکوم یوئینگ و تومورهای اولیه نورواکتودرمال (PNET)، تومورهای اولیه بدخیم **سلول‌های Small round و بافت نرم** هستند. به دلیل اینکه این تومورها بر اثر **ترانسلوکاسیون کروموزومی یکسانی** ایجاد می‌شوند، باید آنها را یک تومور در نظر گرفت که تنها تفاوت آنها در میزان **تمایز** است.

◘ **اپیدمیولوژی:** این دو مسئول ۶ تا ۱۰٪ تومورهای استخوانی اولیه بدخیم هستند. پس از استئوسارکوم‌ها، این تومورها دومین سارکوم استخوانی شایع در **کودکان** هستند. بیشتر بیماران بین **۱۰ تا ۱۵ سال** سن داشته و ۸۰٪ بیماران جوان تر از **۲۰ سال** هستند. **پسران** کمی بیشتر از دختران به این تومور گرفتار می‌شوند و **ارجحیت نژادی** قابل‌توجهی نیز در این بیماری وجود دارد به طوری که سیاه‌پوستان به ندرت مبتلا می‌شوند.

◘ **اختلالات کروموزومی:** ناهنجاری شایع کروموزومی یک ترانسلوکاسیون است که باعث **اتصال ژن EWS در 22q12 به بخشی از فاکتورهای رونویسی گروه ETS** می‌شود. شایع‌ترین ژن‌هایی که به هم متصل می‌شوند، ژن FL1 در 11q24 و ERG در 21q22 هستند. پروتئین جدید حاصله به عنوان یک فاکتور رونویسی دائماً فعال عمل کرده و باعث تحریک تکثیر سلولی می‌شود. این موتاسیون‌ها از نظر تشخیصی اهمیت دارند. چرا که ۹۵٪ از بیماران مبتلا به تومور یوئینگ دارای t(11;22)(q24;q12) یا t(21;22)(q22;q12) هستند **(شکل ۶-۱۲)**.

◘ **مورفولوژی:** سارکوم یوئینگ و PNET از **حفره مدولاری** شکل گرفته و به کورتکس و پریوست تهاجم کرده و یک توده بافت نرم ایجاد می‌کنند. تومورها به **رنگ شیری** هستند، و معمولاً دارای خونریزی و نکروز می‌باشند. این تومور از صفحات حاوی **سلول‌های Small round (گرد کوچک)** یک شکل تشکیل شده که اندکی بزرگ‌تر از لنفوسیت‌ها هستند و دارای میتوز کم و مقدار اندکی **استرومای بینابینی** می‌باشند. سلول‌ها دارای **سیتوپلاسم اندک غنی از گلیکوژن** می‌باشند. وجود **نمای Homer-Wright rosettes** نشان‌دهنده **تمایز عصبی** است.

◘ **تظاهرات بالینی:** سارکوم یوئینگ و PNET به شکل **توده‌های بزرگ‌شونده و دردناکی در دیافیز استخوان‌های دراز توبولار (به ویژه در فمور) و استخوان‌های صاف لگن** بروز می‌یابند. برخی از بیماران دارای نشانه‌ها و علائم سیستمیک از جمله تب، افزایش ESR، آنمی و لکوسیتوز هستند که می‌تواند مشابه **عفونت** باشد. یک **رسوب استخوانی واکنشی پریوستی منحصربفرد با الگوی پوست پیازی (Onion skin)** در این تومورها دیده می‌شود.

◘ **درمان:** درمان شامل **شیمی‌درمانی و اکسیزیون جراحی با و یا بدون رادیاسیون** است.

مثال: پسر بچه‌ای ۱۰ ساله با تب و توموری در دیافیز استخوان Femur مراجعه کرده است. در بررسی آسیب‌شناسی تومور بدخیم با سلول‌های کوچک گزارش شده است. در سیتوژنتیک Translocation در کروموزوم‌های ۱۱ و ۲۲ دیده می‌شود. تشخیص کدام است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۶)

الف) Osteosarcoma
ب) Chondrosarcoma
ج) Ewings Sarcoma
د) Chondroblastoma

پاسخ: ج

تومورهای سلول ژانت استخوان

◘ **تعریف:** تومورهای سلول ژانت (GCT) از **سلول‌های ژانت** مشابه **استئوکلاست‌های چند هسته‌ای** تشکیل شده‌اند و به همین دلیل معادل **استئوکلاستوم** هستند. تومور سلول ژانت نسبتاً **ناشایع** است. این تومور خوش‌خیم بوده ولی **تهاجم موضعی** دارد، معمولاً در سنین ۲۰ تا ۴۰ زندگی ایجاد می‌شود.

◘ **مورفولوژی:** این تومورها بزرگ و به رنگ **قرمز متمایل به قهوه‌ای** و دارای دژنراسیون کیستیک متعدد هستند. این تومورها از سلول‌های **تک هسته‌ای یک شکل با میتوزهای فراوان و سلول‌های پراکنده ژانت از نوع استئوکلاست حاوی بیش از ۱۰۰ هسته** تشکیل شده‌اند. **نکروز، خون‌ریزی و تشکیل استخوان واکنشی** نیز اغلب وجود دارند **(شکل ۷-۱۲ و ۸-۱۲)**.

◘ **یافته‌های بالینی:** اگرچه هر استخوانی ممکن است درگیر شود، اما اغلب در **اپی‌فیز استخوان‌های دراز اطراف زانو (دیستال فمور و پروگزیمال تیبیا)** ایجاد شده و اغلب باعث بروز **علائم مشابه آرتریت**[1] می‌شوند. به ندرت با **شکستگی‌های پاتولوژیک** بروز می‌کنند. بسیاری از این تومورها **منفرد** هستند. در نمای رادیولوژیک این تومورها، **بزرگ، کاملاً لیتیک، و با رشد از مرکز به بیرون (Eccentric)** هستند. کورتکس پوشاننده ضایعه اغلب تخریب می‌شود و باعث ایجاد یک توده متورم بافت نرم با جدار نازک از استخوان واکنشی می‌شود. حدود ۴٪ آنها به ریه متاستاز می‌دهند.

تومورهای متاستاتیک

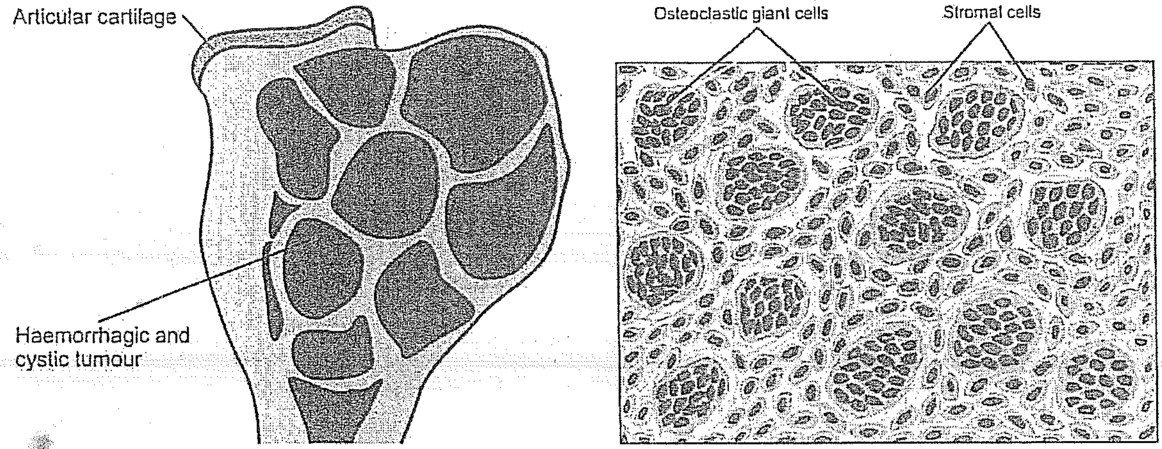
◘ **مسیرهای انتشار:** تومورهای متاستاتیک **شایع‌ترین** تومورهای بدخیم استخوان هستند. مسیرهای انتشار متاستاز عبارتند از: **۱ـ گسترش مستقیم؛ ۲ـ گسترش از راه خون یا لنف؛ ۳ـ گسترش از درون نخاع.**

◘ **منشأ تومورهای متاستاتیک:** در بالغین بیش از ۷۵٪ متاستازهای اسکلتی **از سرطان‌های پروستات، پستان، کلیه و ریه** منشأ می‌گیرند. در کودکان **نوروبلاستوم، تومور ویلمز، استئوسارکوم، سارکوم یوئینگ و رابدومیوسارکوم** منابع شایع متاستاز استخوانی هستند.

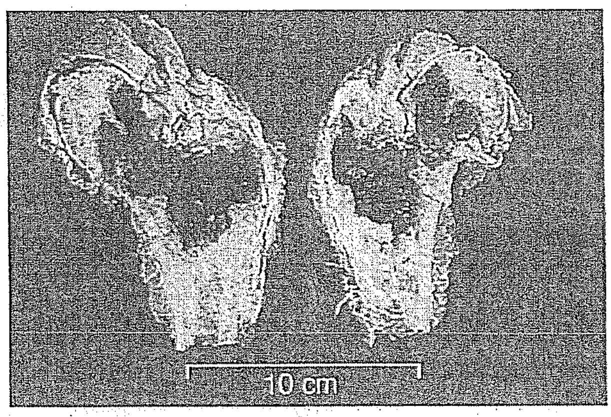
اکثر متاستازهای استخوانی به ترتیب شیوع، **اسکلت محوری (ستون مهره‌ها، لگن، دنده‌ها، جمجمه‌ها، استرنوم)، پروگزیمال فمور، و هومروس** را درگیر می‌کنند. **مغز قرمز استخوان** محل کاشت متاستازها هستند.

◘ **تظاهرات رادیولوژیک:** علائم رادیولوژیک متاستازها می‌توانند **کاملاً لیتیک، کاملاً بلاستیک، و یا ترکیبی از هر دو** باشند. **تومورهای کلیه، ریه و ملانوم** باعث **ضایعات لیتیک** می‌شوند در حالی که **آدنوکارسینوم پروستات** موجب **ضایعات اسکلروتیک** می‌گردند.

1- Arthritis-like



شکل ۷-۱۲. تومور سلول ژانت در نمای Gross (شکل A) و میکروسکوپیک (شکل B)



شکل ۸-۱۲. تومور سلول ژانت

بیماری‌های مفاصل

استئوآرتریت

▣ تعریف: استئوآرتریت یا بیماری دژنراتیو مفصلی، شایع‌ترین اختلال مفصل است. این بیماری یک جزء اجتناب‌ناپذیر ناشی از افزایش سن بوده و عامل مهمی از ناتوانی جسمی در افراد بالای ۵۰ سال است. ویژگی اساسی استئوآرتریت، تخریب غضروف مفصلی است؛ و هر گونه تغییر ساختاری دیگر در استخوان‌های زیرین، ثانویه به این آسیب است.

▣ انواع: در اغلب موارد، استئوآرتریت به طور خاموش با افزایش سن به وجود آمده و هیچ علت ایجاد کننده واضحی ندارد (استئوآرتریت اولیه). در این موارد، بیماری اغلب اولیگوآرتیکولار است (مفاصل اندکی را درگیر می‌کند). در شرایط غیرمعمول (کمتر از ۵٪ موارد) که استئوآرتریت در جوانی ایجاد می شود، به طور معمول زمینه‌های مستعدکننده‌ای از جمله ترومای قبلی، دفورمیتی و یا بیماری‌های سیستمیک زمینه‌ای مانند دیابت، Ochronosis، هموکروماتوز، یا چاقی قابل توجه وجود دارند. در این شرایط، استئوآرتریت ثانویه نامیده شده و اغلب یک یا چند مفصل مستعد را درگیر می‌کند. جنسیت در این بیماری اثرگذار است؛ زانوها و دست‌ها بیشتر در زنان و مفصل ران (لگن) به طور شایع‌تری در مردان درگیر می‌شود.

▣ مورفولوژی: اولین تغییرات ساختاری در استئوآرتریت شامل بزرگ شدن، پرولیفراسیون و به هم ریختگی کندروسیت‌ها در قسمت سطحی غضروف مفصلی است. این فرآیند با افزایش محتوای آب ماتریکس و کاهش غلظت پروتئوگلیکان ها (قسمت پروتئوگلیکانی مسئول استحکام و الاستیسیتی طبیعی غضروف است) همراه است. متعاقباً، با تخریب لایه‌های سطحی غضروف، فیبریلاسیون و شکست ماتریکس[1] به صورت افقی و عمودی رخ می‌دهد. در مشاهده در این مرحله، یک سطح گرانولار و نرم غضروف مفصلی دیده می‌شود. در نهایت تمام ضخامت غضروف از بین می‌رود، صفحه استخوان زیر مفصلی بدون پوشش باقی می‌ماند. اروزیون، استخوان بدون پوشش را صاف و صیقلی کرده و به آن منظره‌ای مشابه عاج صیقل داده شده می‌دهد (استخوان عاجی[2]). استخوان اسفنجی زیرین، اسکلروزه و ضخیم می‌شود. شکستگی‌های کوچک می‌توانند تکه‌هایی از غضروف و استخوان زیر غضروف را جدا کرده و وارد فضای مفصلی نمایند و اجسام آزادی (Loose body) ایجاد نمایند (موش‌های مفصلی[3]). شکاف‌های حاصل از شکستگی باعث رانده شدن مایع سینوویال به قسمت‌های زیر غضروف و ایجاد کیست‌هایی با دیواره فیبروز می‌شوند. استئوفیت‌های قارچی شکل (بیرون‌زدگی‌های استخوانی) در لبه‌های سطح مفصلی به وجود می‌آید. در نوع شدید بیماری، یک پانوس فیبری سینوویال قسمت‌های محیطی سطح مفصلی را می‌پوشاند.

▣ پاتوژنز: غضروف مفصلی، ایجاد کننده آسیب ناشی از تغییرات دژنراتیو در استئوآرتریت است. در استخوان فرد بالغ، غضروف مفصلی مرتباً دچار تخریب و ترمیم می‌شود. عملکرد طبیعی کندروسیت‌ها برای حفظ تولید و فرسایش غضروف ضروری است؛ هر گونه عدم تعادل می تواند منجر به استئوآرتریت شود. کندروسیت‌ها با تولید پروتئوگلیکان و کلاژن نوع II وظیفه حفاظت از غضروف‌ها را به عهده دارند. در استئوآرتریت، آپوپتوز کندروسیت‌ها افزایش می‌یابد.

۱ ـ فشارهای مکانیکی و افزایش سن نقش قابل توجهی در ایجاد استئوآرتریت دارند.

۲ ـ عوامل ژنتیکی نیز در ابتلا به استئوآرتریت به ویژه در دست‌ها و مفصل ران (لگن) دخالت دارند، اما ژن‌های مسئول در این مورد هنوز شناخته نشده‌اند.

۳ ـ خطر ابتلا به استئوآرتریت ثانویه به افزایش تراکم استخوان و همچنین سطوح بالا و ثابت استروژن افزایش می‌یابد.

1- Fibrillation and cracking of the matrix
2- Bone eburnation
3- Joint mice

▣ علائم بالینی: استئوآرتریت یک بیماری خاموش و تدریجی است، که غالباً در آغاز در سنین ۵۰ تا ۶۰ می‌باشد. علائم مشخصه بیماری عبارتند از: **درد عمیق و شدید** که با استفاده از مفصل افزایش می‌یابد، **خشکی صبحگاهی، کرپیتوس (حس سایش یا صدای ترق و تروق در مفصل) و محدودیت حرکتی.** فشار استئوفیت‌ها در شکاف های استخوانی ستون مهره‌ها، می‌تواند سبب ایجاد فشردگی ریشه اعصاب همراه با **درد رادیکولر، اسپاسم عضلانی، آتروفی عضلات و نقایص نورولوژیک** شود.

۱ ـ مفصل هیپ، زانوها، مهره های کمری تحتانی و گردنی، مفاصل بین انگشتی (اینترفالنژیال) پروگزیمال و دیستال، اولین مفصل کارپومتا کارپال و اولین مفصل تارسومتاتارسال پا اغلب درگیر هستند.

۲ ـ گره‌های هبردن در انگشتان، که نشاندهنده استئوفیت‌های مشخص در مفاصل بین انگشتی دیستال هستند، به ویژه در **زنان** دیده می‌شوند.

نقرس

▣ تعریف: نقرس اختلالی است که به دلیل تجمع بافتی مقادیر بیش از حد **اسید اوریک**، که محصول نهایی در **متابولیسم پورین** است، ایجاد می‌شود. این بیماری با دوره‌هایی از آرتریت حاد مشخص می‌شود که گاهی با ایجاد تجمعات کریستالی بزرگ به نام **توفوس‌ها و دفورمیتی مزمن مفصل** همراه است.

نکته : اگرچه بالا بودن سطح **اسید اوریک** یک جزء ضروری در ایجاد نقرس است، اما همه بیمارانی که سطح بالایی از اسید اوریک دارند، به نقرس مبتلا نمی‌شوند.

▣ مورفولوژی: تظاهرات مورفولوژیک اصلی نقرس شامل **آرتریت حاد، آرتریت مزمن توفوسی، توفوس در محل‌های مختلف و نفروپاتی نقرسی** هستند.

۱ ـ مشخصه آرتریت حاد، **انفیلتراسیون متراکم نوتروفیل‌ها در سینوویوم و مایع سینوویال** است. **کریستال‌های بلند، باریک و سوزنی شکل مونوسدیم اورات** به فراوانی در سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها و نیز به صورت تجمعات کوچک در سینوویوم دیده می‌شوند. سینوویوم ادماتو و محتقن بوده و حاوی سلول‌های التهابی تک هسته‌ای پراکنده می‌باشد.

۲ ـ آرتریت توفوسی مزمن از تجمع مکرر **کریستال‌های اورات** در حین حمله حاد ایجاد می‌شود. کریستال‌های اوره می‌توانند به صورت لایه‌های ضخیمی سطوح مفصلی را بپوشانند و رسوبات قابل رؤیتی در سینوویوم ایجاد می‌کنند.

۳ـ توفوس‌ها Hallmark پاتوگنومونیک نقرس هستند.

۴ـ **نفروپاتی نقرسی** شامل **عوارض کلیوی** است که با رسوب اورات همراه هستند و باعث ایجاد **توفوس‌های مدولاری، رسوبات داخل توبولی، یا کریستال‌های آزاد اسید اوریک و سنگ کلیه** می‌شوند. عوارض ثانویه از جمله **پیلونفریت** ممکن است ایجاد شوند، به ویژه در مواقعی که **انسداد کلیوی** وجود داشته باشد.

▣ **پاتوژنز:** ممکن است سطوح بالای اوریک اسید به دلیل **تولید بیش از حد اسید اوریک، کاهش دفع و یا هر دو ایجاد شود. بیشتر موارد نقرس با افزایش اولیه تولید اسید اوریک** شناسایی می‌شوند.

نکته: کمبود کامل HGPRT[1] سبب ایجاد **سندرم لش ـ نیهان** می‌شود، این **بیماری وابسته به X** با دفع بیش از حد اسید اوریک، **مشکلات شدید نورولوژیک به همراه عقب‌ماندگی ذهنی و آسیب به خود**[2] (که در نقرس نادر است) شناخته می‌شود.

▣ **تظاهرات بالینی:** نقرس در مردان نسبت به زنان شایع تر است؛ و معمولاً تا قبل از ۳۰ سالگی علائمی ایجاد نمی کند. به طور کلاسیک ۴ مرحله برای نقرس توصیف شده است: **۱ـ هایپراوریسمی بدون علامت، ۲ـ آرتریت حاد نقرسی، ۳ـ نقرس «بین حمله‌ای»، ۴. نقرس توفوسی مزمن.** هایپراوریسمی بدون علامت در حوالی **بلوغ در مردان** و در **سنین یائسگی در زنان** دیده می‌شود. پس از وقفه چند ساله، آرتریت حاد به شکل **شروع ناگهانی درد آزاردهنده** مفصلی به همراه اریتم و گرمی موضعی ظهور پیدا می‌کند؛ علائم سیستمیک، بجز تب خفیف احتمالی، ناشایع هستند. اولین حمله‌ها در اکثر موارد تک مفصلی هستند؛ ۵۰٪ درگیری‌ها در مفصل متاتارسوفالنژیال اول (انگشت شست پا) و ۹۰٪ موارد در **پشت پا، مچ پا، پاشنه یا مچ دست** ایجاد می‌شوند.

تظاهرات کلیوی نقرس می‌توانند به **شکل کولیک کلیوی** به دلیل **سنگ‌ها و شن‌های کلیوی** ظهور کرده و نیز ممکن است به صورت **نفروپاتی مزمن نقرسی** بروز کند. حدود ۲۰٪ از افراد مبتلا به نقرس مزمن به دلیل نارسایی کلیوی می‌میرند.

مثال: مردی ۳۵ ساله به علت آرتریت حاد زانو مراجعه نموده است. در بررسی سینوویال تعداد زیادی نوتروفیل و کریستال‌های سوزنی شکل و کم رنگ دیده می‌شوند. کشت مایع مذکور منفی است. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟

(پرانترنی ـ اسفند ۸۱)

الف) نقرس
ب) آرتریت بروسلایی
ج) آرتریت روماتوئید
د) بیماری لایم

پاسخ: الف

نقرس کاذب (Pseudogout)

▣ تعریف: نقرس کاذب تحت عنوان کندروکلسینوز و بیماری رسوب **کریستال‌های کلسیم پیروفسفات** نیز شناخته می شود. نقرس کاذب در سنین **بالاتر از ۵۰ سال** رخ می‌دهد و با **افزایش سن** شیوع آن بیشتر شده و در نهایت در سنین بالای ۸۵ سال به شیوعی معادل ۳۰ تا ۶۰٪ می‌رسد. هیچ‌گونه ارجحیت جنسی یا نژادی برای این بیماری وجود ندارد.

نکته : **زانوها و به دنبال آن مچ دست، آرنج، شانه و مچ پا** اغلب درگیر می‌شوند. درمان این بیماری **حمایتی** است؛ هیچ درمان شناخته شده‌ای برای پیشگیری یا توقف روند تولید کریستال وجود ندارد.

آرتریت چرکی (Suppurative Arthritis)

اگرچه هر نوع باکتری می‌تواند عامل ایجاد این بیماری باشد، اما **هموفیلوس آنفلوآنزا در کودکان زیر ۲ سال** برتری دارد، **استافیلوکوک اورئوس** عامل اصلی بیماری در کودکان با سن بیشتر و بزرگسالان است، و **گنوکوک در اواخر بلوغ و بالغین جوان** شایع است. افراد مبتلا به **آنمی سیکل سل** در هر مقطع سنی در معرض ابتلا به عفونت مفصلی با **سالمونلا** هستند. بیماری در هر دو **جنس** برابر است، به جز **آرتریت گونوکوکی** که به طور عمده در زنانی که از نظر جنسی فعال هستند، ایجاد می‌شود. افرادی که دچار کمبود اجزاء مشخصی از پروتئین‌های سیستم کمپلمان هستند (C5، C6، C7) به طور ویژه مستعد ابتلا به **عفونت‌های گنوکوکی و آرتریت حاصل از آن** هستند.

▣ **یافته‌های بالینی:** علائم شامل **شروع ناگهانی درد، قرمزی و تورم مفصل همراه با محدودیت حرکتی** مفصل می‌باشد. **تب، لکوسیتوز و افزایش ESR** شایع است. در عفونت‌های گنوکوکی، دوره بیماری اغلب **تحت حاد** است. در ۹۰٪ از آرتریت‌های چرکی غیرگنوکوکی، عفونت تنها یک مفصل منفرد (معمولاً زانو) را درگیر می‌کند. آسپیراسیون مفصل اغلب حاوی **مایع چرکی** بوده و می‌توان عامل پاتوژن را به وسیله آن تعیین کرد.

آرتریت لایم

▣ اتیولوژی: بیماری لایم در اثر عفونت با **اسپیروکت بورلیا بورگدورفری** ایجاد می‌شود.

▣ تظاهرات بالینی: آرتریت لایم، در ۶۰ تا ۸۰٪ بیماران درمان نشده ایجاد می‌شود. بیماری **معمولاً مهاجر و عود کننده** بوده و در مرحله اول **مفاصل بزرگ**، به ویژه **زانوها، شانه‌ها، آرنج‌ها و مچ پاها** را به ترتیب نزولی درگیر می‌کند.

1- Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase

2- Self-motilation

تومورهای مفاصل

نئوپلاسم‌های اولیه مفاصل نادر هستند. تومورهای خوش‌خیم شیوع بسیار بیشتری نسبت به تومورهای بدخیم دارند.

گانگلیون‌ها و کیست‌های سینوویال

▫ تعریف: کیست کوچکی (کوچک‌تر از ۱/۵ سانتی‌متر) است که در نزدیکی کپسول مفصل یا غلاف تاندونی ایجاد می‌شود؛ به طور ویژه مچ دست محل شایعی برای گانگلیون است. این ضایعات به شکل ندول‌های ثابت یا متحرک به اندازه نخود ظاهر می‌شوند.

▫ تشخیص: گانگلیون‌ها کاملاً بدون علامت هستند. معمولاً می‌توان گانگلیون‌ها را با روش «انجیل درمانی[1]» درمان کرد؛ فشردن گانگلیون‌ها با یک کتاب بزرگ باعث پاره شدن کیست می شود، و پیدایش مجدد آن نیز ناشایع است.

تنوسینوویت ویلوندولار پیگمانته (PVNS) و تومور سلول ژانت (غول‌آسا) غلاف تاندونی (GCT)

▫ تظاهرات بالینی: PVNS، معمولاً به شکل یک آرتریت تک مفصلی بروز می‌کند؛ این بیماری در ۸۰٪ موارد زانو را درگیر می‌کند و پس از آن درگیری در مفصل هیپ و مچ پا شایع است. بیماران معمولاً از درد، قفل شدن اندام و تورم راجعه شکایت دارند. پیشرفت تومور میدان حرکت مفصل را محدود می‌کند. در مقابل GCT به شکل یک توده منفرد، با رشد آهسته و بدون درد بروز می‌یابد که اغلب مچ و انگشتان دست را درگیر می‌کند؛ این تومور شایع‌ترین تومور بافت نرم دست است. هر دو ضایعه با برداشتن تومور به وسیله جراحی کاملاً درمان می‌شوند، اگرچه هر دو ممکن است به طور موضعی عود کنند.

▫ مورفولوژی: در نمای ماکروسکوپی PVNS و GCT به رنگ قرمز متمایل به قهوه‌ای تا نارنجی متمایل به زرد هستند.

بیماری‌های عضلانی

دیستروفی عضلانی وابسته به X (دیستروفی عضلانی دوشن و بکر)

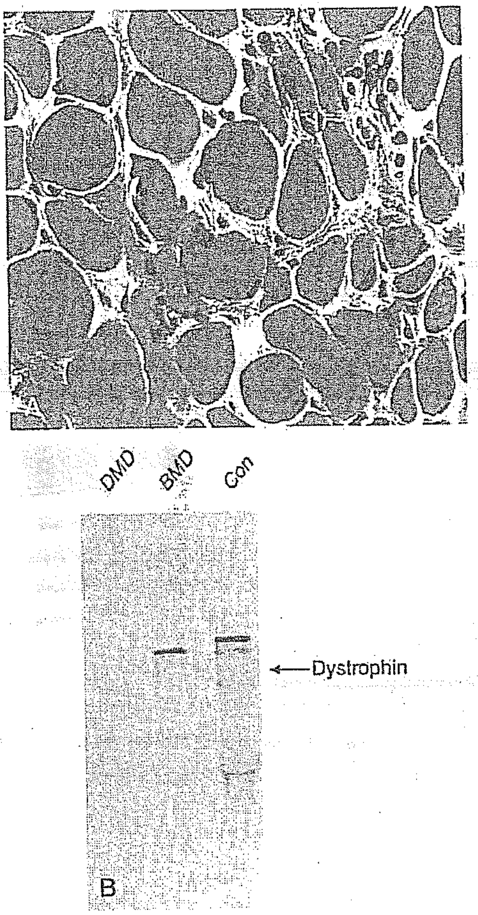
▫ اپیدمیولوژی: شایع‌ترین دیستروفی‌های عضلانی وابسته به X شامل: دیستروفی دوشن (DMD) و دیستروفی بکر (BMD) هستند.

۱ ـ DMD (دیستروفی دوشن) شدیدترین و شایع‌ترین دیستروفی عضلانی است، و میزان بروز آن حدود ۱ در هر ۳۵۰۰ تولد نوزاد پسر زنده می‌باشد.

۲ ـ DMD (دیستروفی دوشن) از نظر بالینی تا ۵ سالگی بروز می‌یابد، که با ضعف پیشرونده عضلات همراه بوده و تا سن ۱۰ تا ۱۲ سالگی فرد را وابسته به استفاده از ویلچر کرده و سبب مرگ در اوایل سنین ۲۰ زندگی می‌شود.

۳ ـ اگرچه ژن مسئول در DMD و BMD یکسان است، اما BMD شیوع کمتری داشته و خفیف‌تر است.

▫ مورفولوژی: نمای بافت‌شناسی DMD و BMD مشابه بوده و شامل تفاوت قابل توجه در اندازه فیبرهای عضلانی[2] است. در بسیاری از فیبرهای عضلانی



شکل ۹-۱۲: شکل A: دیستروفی دوشن (DMD) در نمای میکروسکوپی، متغیر بودن اندازه فیبرهای عضلانی، افزایش بافت همبندی اندومیزیال و بافت‌های رژنره (نقاط آبی رنگ). شکل B: تست Western blot نشان می‌دهد که در بیماری دوشن (DMD)، دیستروفین وجود ندارد، در بیماری بکر، نسبت به فرد طبیعی کنترل (Con) کاهش یافته است.

باقی‌مانده، درجاتی از تغییرات دژنراتیو[3] مشاهده می‌شود، در حالی که در سایر فیبرها شواهدی از رژنراسیون، از جمله بازوفیلی شدن شبکه سارکوپلاسمی، بزرگ شدن هسته و برجسته شدن هستک به چشم می‌خورد. در اطراف بافت عضلانی، بافت همبند افزایش می‌یابد.[4] تشخیص قطعی بر اساس مشاهده رنگ گرفتن غیرطبیعی دیستروفین[5] در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی یا آنالیز Western blot عضله اسکلتی انجام می‌شود. در مراحل پایانی بیماری، از بین رفتن گسترده فیبرهای عضلانی و ارتشاح بافت چربی در اغلب دسته‌های عضلانی مشهود است. تغییرات در عضله قلبی در BMD یا DMD عبارتست از: درجات متفاوتی از هیپرتروفی فیبرهای عضلانی و فیبروز بینابینی (شکل ۹-۱۲).

▫ پاتوژنز: DMD و BMD به دلیل ناهنجاری‌های ژن دیستروفین که در بازوی کوتاه کروموزوم X (Xp21) واقع شده است، ایجاد می‌شوند.

نکته‌ای بسیار مهم: در مبتلایان به دیستروفی دوشن (DMD)، دیستروفین اصلاً وجود ندارد در حالی که در دیستروفی بکر (BMD) مقادیر دیستروفین کاهش یافته است. به همین دلیل بیماری بکر علائم خفیف‌تری دارد.

1- Bible therapy
2- Marked variation in muscle fiber size
3- Degenerative changes
4- Conective tissue is increased
5- Abnormal staining for dystrophin

نکته: دیستروفین در **انتقال انقباض به بافت همبند** نقش دارد.

در خانواده‌های مبتلا، **افراد مؤنث** ناقل هستند؛ این افراد **بدون علامت** می‌باشند اما اغلب سطوح **کراتین‌کیناز** سرمی در آنها افزایش یافته و ناهنجاری‌های خفیفی را در بیوپسی عضله نشان می‌دهند. با این وجود، ناقلین مؤنث در معرض خطر ابتلا به **کاردیومیوپاتی اتساعی (دیلاته)** قرار دارند.

▫ **تظاهرات بالینی:** **پسران** مبتلا به DMD در هنگام تولد طبیعی هستند و تکامل حرکتی اولیه در این بیماران طبیعی است. با این حال، **شروع راه رفتن با تأخیر روی می‌دهد** و اولین شاخص‌های ضعف عضلانی، **دست و پا چلفتی بودن و عدم توانایی در همگامی با همسالان** می‌باشد. ضعف در **عضلات کمربند لگنی** شروع شده و سپس به **کمربند شانه‌ای** گسترش می‌یابد. **بزرگ شدن عضلات ساق پا (Calf)** در ارتباط با ضعف عضلانی، که **هیپرتروفی کاذب** نامیده می‌شود، یکی از یافته‌های بالینی پراهمیت است. افزایش توده عضلانی در وهله اول به دلیل افزایش اندازه فیبرهای عضلانی و پس از آن، به دنبال آتروفی عضلانی، به دلیل افزایش چربی و بافت همبندی ایجاد می‌شود. تغییرات پاتولوژیک در قلب نیز دیده می‌شوند و بیماران ممکن است دچار **آریتمی‌های قلبی یا نارسایی قلبی** شوند. اگرچه هیچ ناهنجاری ساختمانی واضحی در CNS وجود ندارد، اما به نظر می‌رسد **نقایص مادرزادی شناختی** (Cognitive)، جزئی از بیماری بوده و در برخی بیماران به اندازه‌ای شدید هستند که به عنوان **عقب‌ماندگی ذهنی** در نظر گرفته شوند. **کراتین کیناز** سرم در دهه اول زندگی افزایش می‌یابد اما در مراحل بعدی بیماری با کاهش توده عضلانی به اندازه طبیعی برمی‌گردد. مرگ در نتیجه **نارسایی تنفسی، عفونت ریوی و ناکارآمدی مکانیسم‌های جبرانی قلب** رخ می‌دهد.

پسران مبتلا به BMD (بکر) نسبت مبتلایان DMD (دوشن) دیرتر علائم را بروز می‌دهند. شروع علائم در **اواخر کودکی یا بلوغ** رخ می‌دهد و سرعت پیشرفت آن **آهسته‌تر و متغیرتر** است. اگرچه **بیماری قلبی** به وفور در این بیماران مشاهده می‌شود، اما اغلب بیماران مبتلا به بکر طول عمر طبیعی دارند.

مثال: کاهش کامل Dystrophin در جدار سلول‌های عضلانی در کدامیک از بیماری‌های زیر دیده می‌شود؟ (دستیاری ـ اسفند ۷۸)

الف) دیستروفی نوع بکر — ب) میوتونی دیستروفیک

ج) دیستروفی عضلانی دوشن — د) میاستنی گراو

پاسخ: ج

مثال: آقای ۲۰ ساله‌ای به علت ضعف عضلانی پیشرونده که از دوران کودکی به آن مبتلا بوده تحت بیوپسی عضلانی قرار می‌گیرد. در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی از نظر دیستروفین، غشای سلول‌های عضلانی به طور پراکنده و ضعیف رنگ گرفته‌اند. کدام بیماری زیر محتمل‌تر است؟ (دستیاری ـ بهمن ۸۱)

الف) دیستروفی عضلانی دوشن — ب) میاستنی گراو

ج) دیستروفی عضلانی بکر — د) آتروفی نوروژنیک

پاسخ: ج

مثال: پسری ۱۲ ساله با ضعف عضلات پروگزیمال مراجعه نموده است. بعد از بررسی‌های اولیه بیوپسی عضله انجام می‌شود و در بررسی میکروسکوپی رشته‌های عضلانی با سایزهای متفاوت (آتروفی و هیپرتروفی) و تغییرات دژنراتیو و رژنراتیو به همراه افزایش بافت فیبروز لابه‌لای آنها دیده می‌شود. کدام یک از بیماری‌های زیر بیشتر مطرح است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۹)

الف) میوپاتی توکسیک — ب) میاستنی گراو

ج) دیستروفی میوتونیک — د) دیستروفی عضلانی بکر

پاسخ: د

دیستروفی میوتونیک

▫ **تعریف:** میوتونی به معنای **انقباض غیرارادی و مداوم گروهی از عضلات** است؛ و علامت اصلی **دیستروفی میوتونیک** به شمار می‌رود. بیماران اغلب از خشکی (Stiffness) شکایت داشته و به عنوان مثال در **باز کردن مشت خود برای دست دادن دچار مشکل هستند**. میوتونی اغلب **با دق برآمدگی تنار** مشخص می‌شود.

دیستروفی میوتونیک با الگوی **اتوزومال غالب** توارث می‌یابد؛ این بیماری با **تکرار بیش از حد توالی سه نوکلئوتیدی CTG در کروموزوم ۱۹** همراه است که بر mRNA مربوط به **پروتئین کیناز دیستروفیلا میوتونیا**[1] اثر می‌گذارد. در افراد معمولی توالی CGT کمتر از ۳۰ بار تکرار می‌شود. بیماری هنگامی رخ می‌دهد که این توالی بیش از حد تکرار شود و در افرادی که بیماری در آنها وخیم است ممکن است این توالی **تا چندین هزار مرتبه** تکرار شده باشد. «اختلالات تکرار توالی نوکلئوتیدی» **(از جمله سندرم X شکننده و بیماری هانتینگتون)** معمولاً در نسل‌های بعدی در **سن کمتر** بروز پیدا کرده و **شدت آن افزایش می‌یابد**، که به این وضعیت، **پدیده anticipation** گفته می‌شود.

میوپاتی‌ها

▫ **میوپاتی‌های توکسیک:** به علت موارد زیر ایجاد می‌شود:

۱ ـ میوپاتی‌های تیروتوکسیک
۲ ـ میوپاتی ناشی از اتانول
۳ ـ میوپاتی ناشی از کلروکین

میاستنی گراو

▫ **تعریف:** میاستنی گراو یک اختلال اتوایمیون محل **اتصال عصب ـ عضله** است که ویژگی آن **ضعف عضلانی** می‌باشد. این بیماری در **زنان** بروز بیشتری دارد. **هیپرپلازی تیموس** در ۶۵٪ بیماران و **تیموما** در ۱۵٪ بیماران یافت می‌شود. **آنتی‌بادی در گردش علیه گیرنده‌های استیل کولین سلول‌های عضله** (AChRs) تقریباً در همه بیماران وجود دارد که با کاهش تعداد این گیرنده‌ها در ارتباط است.

▫ **پاتوژنز:** در اغلب موارد، اتوآنتی‌بادی‌های ضد AChR (رسپتور استیل‌کولین) باعث از دست رفتن عملکرد AChR در محل **اتصال عصب ـ عضله** می‌شود؛ سطح آنتی‌بادی و نقایص نورولوژیک همیشه با هم مرتبط نیستند. در اغلب بیماران بعد از **تیمکتومی** درجاتی از بهبودی حاصل می‌شود.

▫ **تظاهرات بالینی:** ضعف در ابتدا در **عضلات خارج چشمی** دیده می‌شود؛ **افتادن پلک‌ها (پتوز) و دوبینی (دیپلوپی)** سبب می‌شوند که بیمار به پزشک مراجعه کند. بیماران پس از تجویز **داروهای آنتی‌کولین استراز** بهبود قابل توجهی پیدا می‌کنند که احتمالاً این اثر از طریق افزایش میزان **استیل کولین** در سیناپس عصب ـ عضله حاصل می‌شود؛ **عملکرد حسی و اتونومیک** در میاستنی‌گراو تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. **ضعف تنفسی** در گذشته یک عامل مهم مرگ و میر در این بیماران به شمار می‌رفت؛ و در حال حاضر ۹۵٪ بیماران بیش از ۵ سال پس از تشخیص زنده می‌مانند که علت آن بهبود درمان **(داروهای آنتی کولین استراز، پردنیزون، پلاسمافرز و برداشت تیموس) و نیز حمایت تنفسی** است.

سندرم میاستنیک لامبرت ـ ایتون

▫ **تعریف:** سندرم میاستنیک لامبرت ـ ایتون به صورت یک **فرآیند پارانئوپلاستیک** و در اغلب موارد در زمینه **کارسینوم سلول کوچک ریه** (Small cell) ایجاد می‌شود (۶۰٪ موارد)، اگرچه ممکن است این سندرم در غیاب بدخیمی‌ها هم بروز کند. با وجود اینکه افراد مبتلا به سندرم میاستنیک لامبرت ـ ایتون دچار **ضعف عضلانی** نیز هستند، این سندرم از جنبه های متعددی با میاستنی گراو قابل افتراق است: **۱ـ تجویز داروهای آنتی‌کولین استراز علائم را برطرف نمی‌کند. ۲ـ عملکرد اتونومیک تحت تأثیر قرار می‌گیرد. ۳ـ مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان می‌دهند که تحریک‌های مکرر باعث افزایش قدرت عضلانی می‌شود.** در این بیماران، میزان استیل کولین (ACh) در وزیکول‌های سیناپسی محل اتصال عصب ـ عضله طبیعی است و غشای پس سیناپسی به طور طبیعی به ACh پاسخ می‌دهد. اما تعداد وزیکول‌هایی که در پاسخ به

1- Dystrophila myotonia-protein kinase

هر پتانسیل عمل در سلول پیش‌سیناپسی آزاد می‌شود نسبت به حالت طبیعی کمتر است. این موضوع مربوط به آنتی‌بادی‌هایی است که کانال‌های کلسیمی پیش سیناپسی را شناسایی می‌کنند.

تومورهای عضله اسکلتی

تقریباً اکثر نئوپلاسم‌های عضله اسکلتی، بدخیم هستند. رابدومیوم خوش‌خیم، ناشایع است.

رابدومیوسارکوم

▣ تعریف: رابدومیوسارکوم شایع‌ترین **سارکوم بافت نرم در دوران کودکی و بلوغ** است، که معمولاً **قبل از ۲۰ سالگی** ایجاد می‌شود. شایع‌ترین محل‌های ایجاد این نئوپلاسم‌ها در **سر و گردن و یا سیستم تناسلی ادراری** و معمولاً در قسمت‌هایی است که میزان عضلهٔ اسکلتی طبیعی اندک است.

▣ نقش ژنتیک: ترانسلوکاسیون‌های کروموزومی در اغلب این بیماران وجود دارد. شایع‌ترین ترانسلوکاسیون، t(2;13) است که **ژن PAX3** بر روی **کروموزوم ۲** را به **ژن FKHR** بر روی **کروموزوم ۱۳** متصل می‌کند. رشد تومور به دلیل تنظیم نامناسب تمایز عضلانی در حضور پروتئین کایمریک PAX3-FKHR می‌باشد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

▣ **مورفولوژی:** نمای ماکروسکوپی رابدومیوسارکوم متغیر است. برخی از تومورها، به ویژه تومورهایی که در نزدیکی سطوح مخاطی مثانه یا واژن به وجود می‌آیند، می‌توانند به شکل توده‌های نرم، ژلاتینی، و خوشه مانندی به نام Sarcoma botryoides ظاهر شوند. رابدومیوسارکوم از نظر بافت‌شناسی به اشکال **آمبریونال، آلوئولار و پلئومورفیک** تقسیم می‌شود. **رابدومیوبلاست** یک سلول تشخیصی در تمام انواع این تومور است؛ این سلول دارای **سیتوپلاسم گرانولار و ائوزینوفیلیک غنی از فیلامان‌های باریک و ضخیم** است. رابدومیوبلاست‌ها ممکن است گرد یا کشیده باشند؛ که نوع کشیده آن سلول‌های **Tadpole یا Strap** نام دارد. تشخیص رابدومیوسارکوم بر اساس تظاهرات تمایز عضله اسکلتی داده می‌شود که از طریق دیدن **سارکومرها** به وسیله میکروسکوپ الکترونی و یا رؤیت **آنتی‌ژن‌های مربوط به عضله** مانند **دسمین یا اکتین** مخصوص عضله به وسیله ایمونوهیستوشیمی امکان‌پذیر است.

▣ **درمان:** رابدومیوسارکوم‌ها نئوپلاسم‌های مهاجمی هستند که با ترکیب رزکسیون جراحی، شیمی‌درمانی و رادیاسیون درمان می‌شوند.

▣ پیش‌آگهی: محل و نوع بافتی تومور بر میزان بقاء تأثیر گذار است؛ اشکال **آمبریونال، پلئومورفیک و آلوئولار** پیش آگهی پیشرونده **بدی** دارند. این بدخیمی در $\frac{3}{4}$ کودکان قابل درمان است. اما این میزان در بالغین به مراتب کمتر است.

مثال: شایع‌ترین سن ابتلا به رابدومیوسارکوم کدام است؟

(پرانترنی ـ اسفند ۸۲)

الف) دهه ششم زندگی　　ب) دهه هفتم زندگی

ج) دهه چهارم زندگی　　د) دهه اول زندگی

پاسخ: د

تومورهای بافت نرم

▣ تعریف: اصطلاح **بافت نرم** بیان کننده هر بافت غیر اپی‌تلیالی به جز استخوان، غضروف CNS و بافت های خون‌ساز و لنفوئید است. تومورهای بافت نرم بر اساس نوع بافتی که بیان می‌کنند، از جمله **بافت چربی**، **بافت فیبروز** و عصبی عروقی، طبقه‌بندی می‌شوند.

۱ ـ نسبت **تومورهای خوش‌خیم بافت نرم**، به استثنای نئوپلاسم‌های عضله اسکلتی، به تومورهای بدخیم بافت نرم ۱۰۰ به ۱ است.

۲ ـ اغلب تومورهای بافت نرم بدون حضور علل مستعد کننده شکل می‌گیرند. اگرچه به ندرت **رادیاسیون، سوختگی‌ها و یا مواجهه با توکسین‌ها** در ارتباط با این تومورها مطرح شده‌اند.

۳ ـ **سارکوم کاپوزی با ویروس هرپس انسانی ۸** در ارتباط است اما احتمالاً ویروس‌ها در پاتوژنز اکثر سارکوم‌ها اهمیت ندارند.

۴ ـ اقلیت کوچکی از سارکوم‌ها با سندرم‌های ژنتیکی در ارتباط هستند، که مهم‌ترین آنها نوروفیبروماتوز نوع I **(نوروفیبروم و شوانوم بدخیم)**، سندرم گاردنر **(فیبروماتوز)**، سندرم Li-Fraumeni **(سارکوم بافت نرم)**، و سندرم اوسلر ـ وبر ـ رندو **(تلانژکتازی)** هستند.

۵ ـ تومورهای بافت نرم می‌توانند در هر محلی شکل بگیرند، اگرچه در ۴۰٪ موارد در **اندام تحتانی**، به ویژه در **ران** ایجاد می‌شوند.

۶ ـ هرچند ۱۵٪ این تومورها در کودکان به وجود می‌آیند، اما بروز این تومورها **با افزایش سن افزایش** می‌یابد.

۷ ـ برخی سارکوم‌ها در برخی گروه‌های سنی بیشتر رخ می‌دهند، به عنوان مثال **رابدومیوسارکوم در کودکان، سارکوم سینوویال در بالغین جوان، و لیپوسارکوم و هیستیوسیتوم فیبری بدخیم در اواخر بزرگسالی** شایع هستند.

▣ **پیش‌آگهی:** ویژگی متعددی در تومورهای بافت نرم بر پیش‌آگهی آن اثر می‌گذارند:

۱ ـ **دسته‌بندی بافت شناسی بسیار ضروری است.**

۲ ـ Grade سارکوم برای پیش‌بینی رفتار آن اهمیت دارد. grade بر اساس درجه تمایز سارکوم، میانگین تعداد میتوزها در هر high power field، تعداد سلول‌ها، چند شکلی بودن (پلئومورفیسم) و تخمینی از وسعت نکروز (که احتمالاً نشان‌دهنده سرعت رشد تومور است) انجام می‌شود. **تعداد میتوز و نکروز شاخص‌های مهم پیش‌بینی هستند.**

۳ ـ **Staging سارکوم به تعیین پیش آگهی کمک می‌کند.** در تومورهای بزرگ‌تر از ۲۰ سانتی‌متر، متاستاز در ۸۰٪ موارد رخ می‌دهد؛ در مقابل برای تومورهای با اندازه ۵ سانتی‌متر یا کمتر، متاستاز تنها در ۳۰٪ موارد اتفاق می‌افتد.

نکته: تومورهایی که در **قسمت‌های سطحی بدن (مثل پوست)** شکل می‌گیرند، **پیش‌آگهی بهتری** نسبت به ضایعات عمقی‌تر دارند؛ و در مجموع میزان بقای ۱۰ ساله سارکوم‌ها حدوداً ۴۰٪ است.

تومورهای بافت چربی

▣ **لیپوم:** لیپوم تومورهای خوش‌خیم چربی و شایع‌ترین تومور بافت نرم در بالغین است. اکثریت لیپوم‌ها ضایعات منفردی هستند؛ لیپوم‌های متعدد معمولاً بیانگر وجود **سندرم‌های نادر اتوزومال غالب** می‌باشند. اغلب لیپوم‌ها، توده‌های متحرک، با رشد آهسته و **بدون درد** هستند (آنژیولیپوم‌ها می‌توانند با درد موضعی همراه باشند)؛ **رزکسیون کامل تومور** اغلب درمانی است.

▣ مورفولوژی: لیپوم‌های معمولی (رایج‌ترین زیرگروه لیپوم‌ها) **توده‌های نرم، زرد رنگ و دارای کپسول مشخص** هستند و متشکل از **آدیپوسیت‌های بالغ** می‌باشند. از نظر بافتی، این تومورها حاوی **سلول‌های بالغ چربی سفید بدون هیچ گونه پلئومورفیسم** هستند.

▣ **لیپوسارکوم:** لیپوسارکوم‌ها نئوپلاسم‌های بدخیم **آدیپوسیت‌ها** هستند. این تومورها به طور شایع **در دهه‌های پنجم و ششم زندگی** ایجاد می‌شوند. اغلب لیپوسارکوم‌ها در **بافت‌های نرم عمقی و یا قسمت‌های احشایی بدن** شکل می‌گیرند. پیش‌آگهی لیپوسارکوم تا حدود زیادی تحت تأثیر زیر گروه بافتی آن است؛ انواع کاملاً تمایزیافته و میکسوئید (Myxoid) معمولاً با سرعت آهسته‌ای رشد می‌کنند و نسبت به انواع مهاجم سلول‌های مدور (Round cell) و پلئومورفیک که معمولاً بعد از اکسیزیون عود کرده و به ریه‌ها متاستاز می‌دهند، پیش‌آگهی بهتری دارند. تشدید قسمت 12q در لیپوسارکوم‌های تمایزیافته شایع است؛ این منطقه از کروموزوم حاوی ژن MDM2 است که محصول آن به پروتئین P53 متصل شده و

آن را غیرفعال می‌کند. ترانسلوکاسیون t(12;16) نیز با لیپوسارکوم‌های سلول مدور در ارتباط است.

● **مورفولوژی:** لیپوسارکوم‌ها معمولاً به شکل **ضایعات نسبتاً تمایز یافته** تظاهر می‌یابند. لیپوسارکوم میکسوئید با **ماتریکس خارج سلولی فراوان و موکوئید** مشخص می‌شود. در اغلب موارد سلول‌های نشان‌دهنده تمایز چربی موجود هستند. چنین سلول‌هایی که **لیپوبلاست** نامیده می‌شوند.

پرولیفراسیون‌های واکنشی

▫ **فاشئیت ندولار:** فاشئیت ندولار یک پرولیفراسیون فیبروبلاستیک واکنشی و خودمحدودشونده است که به طور معمول **در بالغین در قسمت فلکسور ساعد** (Volar aspect of forearm) و با شیوع کمتر در قفسه سینه و پشت ایجاد می‌شود.

● **مورفولوژی:** این ضایعات اغلب در بزرگ‌ترین اندازه چند سانتی‌متر قطر داشته و حاوی ندول‌هایی **با حدود نامشخص** هستند. از نظر بافت شناسی، فاشئیت ندولار غنی از سلول بوده و **از فیبروبلاست‌های باد کرده، با آرایش پراکنده و ظاهر نابالغ در یک استرومای فراوان میکسوئید** تشکیل شده است. این سلول ها از نظر اندازه و شکل متغیر هستند **(دوکی شکل تا ستاره‌ای) و هستک‌های برجسته و میتوزهای متعدد** دارند.

لیومیوسارکوم

لیومیوسارکوم‌ها **۱۰ تا ۲۰٪** سارکوم‌های بافت نرم را تشکیل می‌دهند. این تومورها در **بزرگسالان** و به طور شایع‌تر در **زنان** به وجود می‌آیند. **پوست و بافت‌های نرم عمقی اندام و رتروپریتوئن** محل های شایعی برای این تومور هستند. این تومورها اغلب به صورت **توده‌های سخت و بدون درد** تظاهر می‌یابند؛ **تومورهای رتروپریتوئن** می‌توانند بزرگ و حجیم بوده و باعث بروز علائم شکمی شوند. در نمای بافتی، این تومورها حاوی **سلول‌های دوکی (Spindle cell) با هسته‌های سیگاری شکل** هستند. درمان این سارکوم به اندازه، محل و grade تومور بستگی دارد. لیومیوسارکوم‌های سطحی یا جلدی معمولاً کوچک بوده و پیش آگهی خوبی دارند. درحالی که **تومورهای رتروپریتوئن** بزرگ هستند و نمی‌توان آنها را به طور کامل خارج کرد؛ و می‌توانند باعث مرگ از دو طریق گسترش موضعی یا انتشار متاستاتیک شوند.

سارکوم‌های سینوویال

در ابتدا اعتقاد بر این بود که منشأ سارکوم سینوویال از سینوویوم است، اما در حقیقت، منشأ سلولی این سارکوم **نامعلوم** بوده و به احتمال قوی Synoviocyte نیست. کمتر از ۱۰٪ سارکوم‌های سینوویال داخل مفصلی هستند، که نشان‌دهنده منشاء **غیرمفصلی** این تومورها است. سارکوم سینوویال حدود ۱۰٪ همه سارکوم‌های بافت نرم را تشکیل می‌دهد که به طور معمول در ۴۰-۲۰ سالگی رخ می‌دهد. این نئوپلاسم به طور شایع‌تر در بافت نرم عمقی اطراف مفاصل بزرگ اندام‌ها و با شیوعی معادل ۶۰ تا ۷۰٪ **در اطراف زانو** شکل می‌گیرد. اکثر سارکوم‌های سینوویال دارای یک ترانسلوکاسیون t(x;18) هستند که منجر به تولید یک محصول ترکیبی از ژن SYT با ژن SSX1 یا SSX2 می‌شود. نوع ترانسلوکاسیون با پیش آگهی مرتبط است.

▫ **مورفولوژی:** از نظر بافت شناسی، سارکوم‌های سینوویال ممکن است **دوفازی یا تک فازی** باشند. در سارکوم سینوویال دوفازی کلاسیک، تمایز سلول‌های توموری به **سلول‌های مشابه اپی‌تلیالی** (Epithelial-like) **و نیز سلول‌های دوکی** (Spindle-cell) دیده می‌شود. سلول‌های اپی‌تلیالی **مکعبی تا استوانه‌ای** بوده و **غده** (Gland-like) را تشکیل می‌دهند و یا در ردیف‌ها و تجمعات سخت (Solid) رشد می‌کنند. بسیاری از سارکوم‌های سینوویال، تک فازی هستند، یعنی **تنها از سلول‌های دوکی یا به ندرت از سلول های اپی‌تلیالی** تشکیل شده‌اند.

نکته‌ای بسیار مهم: مشاهده **کراتین و آنتی‌ژن غشای اپی‌تلیومی** در روش‌های ایمونوهیستوشیمیایی به تشخیص کمک خواهد کرد.

▫ **درمان:** سارکوم‌های سینوویال به صورت **تهاجمی با جراحی حفظ عضو** (Limb-sparing) و شیمی‌درمانی درمان می‌شوند. محل‌های شایع متاستاز عبارتند از: **ریه، استخوان و غدد لنفاوی موضعی.**

مثال: مرد ۲۵ ساله‌ای به علت توده شانه مراجعه نموده است. در بیوپسی انجام شده دسته‌جات سلول‌های دوکی شکل که در لابه‌لای آن عناصر اپیتلیال با نمای غددی مشخص مشاهده می‌شوند، مشهود هستند؛ کدام تشخیص زیر مطرح است؟ (پرانترنی - اسفند ۷۹)

الف) سینوویال سارکوم
ب) رابدمیوسارکوم
ج) فیبروسارکوم
د) استئوسارکوم

پاسخ: الف

مثال: خانم ۳۵ ساله به علت ضایعه تومورال بافت نرم در اطراف زانو تحت عمل جراحی قرار می‌گیرد. ضایعه به اندازه ۳×۵ سانتی‌متر و در مطالعه میکروسکوپی نمای biphasic، عمدتاً متشکل از سلول‌های دوکی شکل (spindle cells) به همراه تعداد معدودی ساختمان‌های غددی شکل (gland like structures) در بین سلول‌های دوکی شکل می‌باشد. در مطالعه ایمونوهیستوشیمی سلول‌های تومورال واکنش مثبت با Epithelial membrane antigen و Keratin دارند. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (دستیاری - بهمن ۸۹)

الف) Fibrosarcoma
ب) Synovial sarcoma
ج) Nodular fasciitis
د) Leiomyosarcoma

پاسخ: ب

یادداشت

۱۳

پوست

آنالیز آماری سؤالات فصل ۱۳

- درصد سؤالات فصل ۱۳ در ۱۵ سال اخیر: ۴/۲٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):
۱ـ بیماری‌های تاولی به ویژه درماتیت هرپتی‌فورم، ۲ـ پسوریازیس و لیکن‌پلان، ۳ـ کراتوآکانتوم، SCC و BCC

درم حاوی لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ و لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک $CD8^+$ می‌باشد. برخی از این سلول‌های T از طریق گیرنده‌هایی به نام آنتی‌ژن لنفوسیتی پوستی (CLA)، به طور انتخابی وارد پوست می‌شوند.

اصطلاحات ماکروسکوپی

۱ ـ ماکول: منطقه‌ای محدود و غیربرجسته که با رنگ خود از پوست مجاور افتراق داده می‌شود.
۲ ـ پاپول: ناحیه‌ای توپر و برجسته به قطر ۵ میلی‌متر یا کمتر.
۳ ـ ندول: ناحیه‌ای توپر و برجسته به قطر بیشتر از ۵ میلی‌متر.
۴ ـ پلاک: ناحیه‌ای برجسته با رأس مسطح (flat-topped) با قطر بیش از ۵ میلی‌متر.
۵ ـ وزیکول: ناحیه‌ای برجسته و پر از مایع با قطر ۵ میلی‌متر یا کمتر.
۶ ـ تاول (Bulla): ناحیه‌ای برجسته و پر از مایع با قطر بیش از ۵ میلی‌متر (وزیکول بزرگ)
۷ ـ Blister: واژهٔ مشترک برای وزیکول یا تاول.
۸ ـ پوسچول: ناحیه‌ای برجسته و مشخص پر از چرک.
۹ ـ پوسته (Scale): برجستگی شاخی و خشک ورقه‌ای شکل به‌علت شاخی شدن ناکامل.
۱۰ـ لیکنیفیکاسیون: پوست زبر و ضخیم که غالباً به‌علت مالش مکرر، در افراد مستعد ایجاد می‌شود.
۱۱ـ خراشیدگی (Excoriation): ضایعه‌ای ناشی از تروما که با ایجاد شکاف در اپیدرم مشخص می‌شود. این ضایعه غالباً در اثر خارش شدید، توسط خود بیمار ایجاد می‌شود.

واژه‌های میکروسکوپی

۱ ـ هیپرکراتوز: هیپرپلازی لایهٔ شاخی که اغلب با اختلالات کیفی کراتین، همراهی دارد.
۲ ـ پاراکراتوز: نوعی کراتینیزاسیون که با باقی ماندن هسته در لایهٔ شاخی، مشخص می‌شود. پاراکراتوز در غشاهای مخاطی، طبیعی است.
۳ ـ آکانتوز: هیپرپلازی اپیدرم.
۴ ـ دیس‌کراتوز: کراتینیزاسیون غیرطبیعی و زودتر از موعد یک سلول یا گروهی از سلول‌ها در زیر لایهٔ گرانولوزا.
۵ ـ آکانتولیز: فقدان ارتباطات بین سلولی که منجر به از بین رفتن چسبندگی بین کراتینوسیت‌ها می‌شود.
۶ ـ پاپیلوماتوز: هیپرپلازی درم پاپیلر با طویل شدن و یا پهن شدن پاپیلاهای درم.
۷ ـ لنتیگینو (Lentiginous): الگوی خطی تکثیر ملانوسیت‌ها در داخل لایهٔ بازال اپیدرم، این ضایعه می‌تواند نوعی تغییر واکنشی یا بخشی از یک نئوپلاسم ملانوسیتی باشد.
۸ ـ اسپونژیوز: ادم بین سلولی در اپیدرم.

درماتوزهای التهابی حاد

ضایعات حاد چند روز تا چند هفته طول کشیده و دارای ویژگی‌های زیر هستند: ۱ـ التهاب (برخلاف سایر بافت‌ها در اینجا التهاب معمولاً تک هسته‌ای است نه چند هسته‌ای و به علت دورهٔ محدودی که دارند، حاد در نظر گرفته می‌شوند) و ۲ـ ادم و ۳ـ گاهی آسیب اپیدرمی، عروقی یا زیرجلدی.

■ کهیر: کهیر از اختلالات شایع پوست است که با **دگرانولاسیون لوکالیزه ماست سل‌ها و در نتیجه افزایش نفوذپذیری عروق کوچک اپیدرم و نهایتاً پلاک‌های ادماتوی خارش‌دار** مشخص می‌گردد.

● پاتوژنز: از نظر پاتوژنز کهیر به دو دسته اصلی تقسیم می‌گردد:
۱ ـ وابسته به IgE: در این نوع ماست‌سل‌ها توسط IgE اختصاصی حساس می‌گردند.
۲ ـ **غیروابسته به IgE**: برخی از مواد و داروها مثل **اپیات‌ها و بعضی از آنتی‌بیوتیک‌ها** مستقیماً موجب دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها و ایجاد کهیر می‌شوند. در اکثریت موارد علیرغم بررسی‌های وسیع، **هیچ علتی کشف نمی‌شود.**

نکته : **ادم آنژیونوروتیک ارثی ناشی از کمبود ارثی مهارکننده C_1 استراز** و فعال شدن مهارنشدهٔ اجزاء اولیه کمپلمان می‌باشد.

● مورفولوژی: ویژگی‌های هیستولوژیک کهیر ممکن است به قدری خفیف باشد که در نمونه‌های بیوپسی در ابتدا شبیه پوست طبیعی باشد. معمولاً انفیلتراسیون اطراف ونولی (Perivenular infiltrate) بسیار پراکنده وجود دارد که حاوی سلول‌های تک‌هسته‌ای و ندرتاً نوتروفیل می‌باشد. به دلیل وجود ادم در درم سطحی، الیاف کلاژن نسبت به پوست طبیعی با فاصله بیشتری قرار دارند.

نکته : یکی از ویژگی‌های شایع و اولیه که به آسانی در رنگ‌آمیزی‌های روتین H&E قابل مشاهده نیست، **تخلیه گرانول‌های ماست‌سل‌ها** می‌باشد که در حالت طبیعی در اطراف ونول‌های درم سطحی قرار دارند ولی گاه می‌توان با استفاده از رنگ‌آمیزی گیمسا، آنها را قابل مشاهده ساخت.

● علایم بالینی: شایع‌ترین سن ایجاد کهیر **۴۰-۲۰ سالگی** می‌باشد. هر ضایعه کهیری در طی چند ساعت **(غالباً کمتر از ۲۴ ساعت)** به تدریج از بین می‌رود. گاهی ضایعات پایدار مربوط به **واسکولیت کهیری ناشی از آسیب گذرای عروقی** هستند. ضایعات از **پاپول‌های کوچک خارش‌دار تا پلاک‌های بزرگ ادماتو و اریتماتو متغیرند.**

■ درماتیت اگزماتوی حاد: **اگزما**، در ابتدا به صورت **ضایعات قرمز رنگ پاپولووزیکولار، ترشح دار و دلمه‌بسته** ظاهر می‌شوند که به تدریج به **پلاک‌های پوسته‌دار و برجسته** تبدیل می‌شوند. اغلب این ضایعات **با رفع عامل محرک یا محدود کردن مواجهه، کاملاً برطرف می‌شوند.**

● مورفولوژی: مشخصهٔ درماتیت اگزمایی حاد، اسپونژیوز (تجمع مایع ادم در اپیدرم) می‌باشد. بنابراین به آن درماتیت اسپونژیوزی هم گفته می‌شود. در این بیماری، برعکس کهیر، ادم محدود به فضاهای اطراف عروقی درم سطحی نبوده و درفضاهای بین سلولی اپیدرم نیز مشاهده شده و سبب جدایی کراتینوسیت‌ها از یکدیگر، مشخص‌تر شدن پل‌های بین سلولی و نمای اسفنجی (اسپونژیوتیک) می‌گردد. در کل هیچ گونه ویژگی اختصاصی برای افتراق علل مختلف اگزما وجود ندارد.

● علایم بالینی: ضایعات به صورت **پلاک‌های خارش دار، ادماتو و ترشح دهنده** هستند و اغلب به صورت وزیکول و بول دیده می‌شوند. در تحریک آنتی‌ژنی

پایدار، ضایعات ورقه ورقه[1] (هیپرکراتوتیک) و اپیدرم ضخیم می‌شود (آکانتوز). برخی از این تغییرات به علت خاراندن یا مالش ضایعه ایجاد می‌شوند (لیکن سیمپلکس مزمن). علل بالینی اگزما دو گروهند:

۱ ـ علل داخلی: یعنی واکنش به یک آنتی ژن داخلی در گردش خون (مانند غذا یا داروی خورده شده).

۲ ـ علل خارجی: در اثر مواجههٔ خارجی با آنتی‌ژن (مانند پیچک سمی).

استعداد به درماتیت آتوپیک اغلب ارثی است و این شکل می‌تواند مزمن‌تر باشد هرچند گاهی با افزایش سن بهبود می‌یابد. اغلب افراد آتوپیک، به آسم نیز مبتلا هستند.

▫ اریتم مولتی فرم: یک پاسخ افزایش حساسیتی به عفونت‌ها و داروهای مشخص می‌باشد. از نظر بالینی بیماران با گروهی از ضایعات چندشکلی مراجعه می‌کنند مانند ماکول‌ها، پاپول‌ها، وزیکول‌ها، تاول‌ها و ضایعات هدف (Target). این بیماری متعاقب موارد زیر دیده می‌شود:

۱ ـ بیماری‌های عفونی مانند HSV، عفونت مایکوپلاسمایی، هیستوپلاسموز، کوکسیدیومایکوز، تیفویید و جذام.

۲ ـ تجویز برخی از داروها مانند سولفونامیدها، پنی‌سیلین، باربیتورات، سالیسیلات، هیدانتویین و داروهای ضد مالاریا.

● پاتوژنز: ضایعات در نتیجهٔ فعالیت سلول‌های T سیتوتوکسیک مقیم پوست که CLA مثبت هستند، ایجاد می‌شوند. احتمالاً سلول‌های سیتوتوکسیکی که علیه دارو یا میکروب محرک، عمل می‌کنند به آنتی‌ژن‌های متقاطع لایهٔ سلول‌های بازال پوست و مخاطات، پاسخ داده و این بافت‌ها را تخریب می‌کنند.

● مورفولوژی: ضایعات اولیه به صورت انفیلتراسیون سطحی لنفوسیت‌ها به دور عروق همراه با ادم درم و حاشیه‌نشینی[2] لنفوسیت‌ها در امتداد پیوستگاه درم با اپیدرم هستند که با کراتینوسیت‌های در حال دژنراسیون ارتباط نزدیکی دارند. با گذشت زمان، مناطق مجزایی از نکروز اپیدرمی بازال همراه با تشکیل بلیستر (blister) رخ می‌دهد.

نکته: نکروز اپیدرمی توکسیک، شکل نادر و شدیدی از بیماری است که در آن نکروز به کل ضخامت اپیدرم گسترش می‌یابد.

● علایم بالینی: طیف بیماری گسترده است:

۱ ـ اریتم مولتی‌فرم مینور: عبارتست از انواع مرتبط با عفونت (اغلب هرپس ویروس) که تظاهر بالینی خفیفی دارد.

۲ ـ انواع شدیدتر شامل اریتم مولتی‌فرم ماژور، سندرم استیون جانسون و نکرولیزاپیدرمی توکسیک.

نکته: انواع شدید بیماری بیشتر به صورت واکنش ایدیوپاتیک به داروهایی چون آنتی‌بیوتیک‌ها یا NSAIDs رخ می‌دهند.

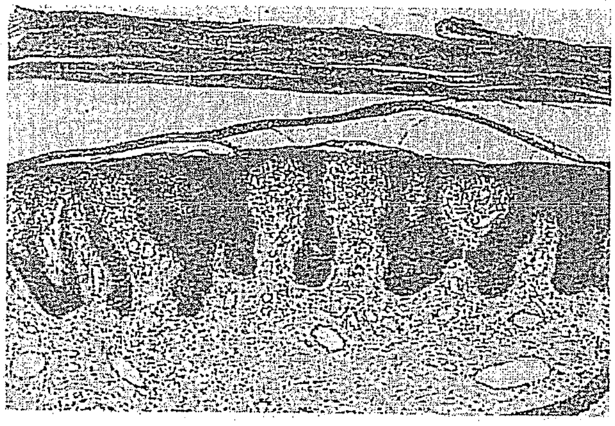
نکته: انواع شدید بیماری می‌توانند تهدیدکنندهٔ زندگی باشند؛ زیرا سبب پوسته‌ریزی مناطق وسیعی از اپیدرم و از بین رفتن رطوبت و سدهای پوستی می‌شوند.

درماتوزهای التهابی مزمن

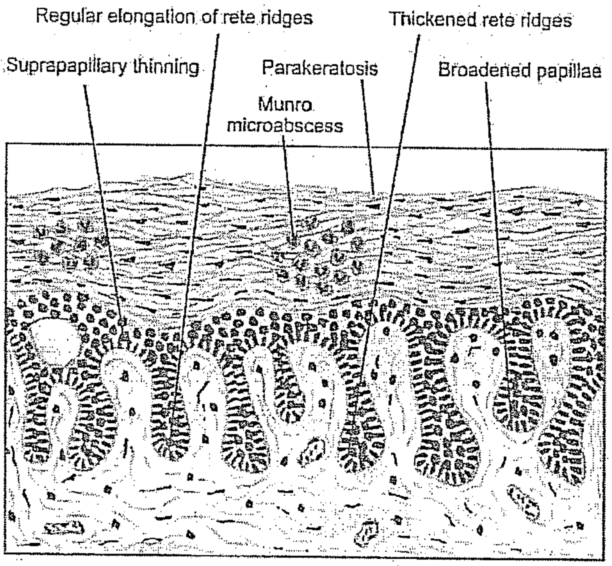
▫ پسوریازیس: پسوریازیس درماتوز التهابی مزمن شایعی است که اکثراً پوست آرنج، زانو، سر، ناحیه لومبوساکرال، شکاف اینترگلوتئال و گلنس پنیس را گرفتار می‌کند. در ۳۰٪ موارد تغییرات ناخنی دیده می‌شود. تیپیک‌ترین شکل ضایعه به صورت یک پلاک صورتی با حدود مشخص است که توسط پوسته‌هایی با چسبندگی ضعیف و به رنگ سفید نقره‌ای پوشیده شده است. در پلاک‌های پسوریازیسی تیپیک، اپیدرم پوشانندهٔ پاپی‌های درم نازک شده و عروق خونی متسع و پیچ و تاب دار در پاپی‌ها دیده می‌شوند (شکل ۱-۱۳ و ۲-۱۳).

نکته: تغییرات ناخن در پسوریازیس، عبارتند از: تغییر رنگ زرد تا قهوه‌ای، Pitting، اونیکولیز، ضخیم شدگی و خرد شدن ناخن.

● مورفولوژی: در پسوریازیس، اپیدرم به شدت ضخیم می‌شود (آکانتوز) همچنین پاپی‌های پوستی، منظم و به طرف پایین طویل می‌گردند (طویل شدن Rete ridges) که این رشد به سمت پایین به لوله‌های آزمایش در یک قفسه شبیه شده است. افزایش Turn over، سلول‌های اپیدرمی و



شکل ۱-۱۳. لام پاتولوژی بیماری پسوریازیس



شکل ۲-۱۳. پسوریازیس

عدم بلوغ آنها منجر به نازک شدن لایهٔ گرانولوزا شده و پوسته‌های پاراکراتوتیک در روی آن به چشم می‌خورند.

۱ ـ Auspitz's sign به نقاط کوچک و متعدد خونریزی که به دنبال کندن پوسته‌های روی پلاک ایجاد می‌گردد، گفته می‌شود.

۲ ـ در پسوریازیس، میکروآبسه‌های مونرو که شامل تجمعات نوتروفیلی در لایه‌های شاخی پاراکراتوتیک هستند، مشاهده می‌شوند.

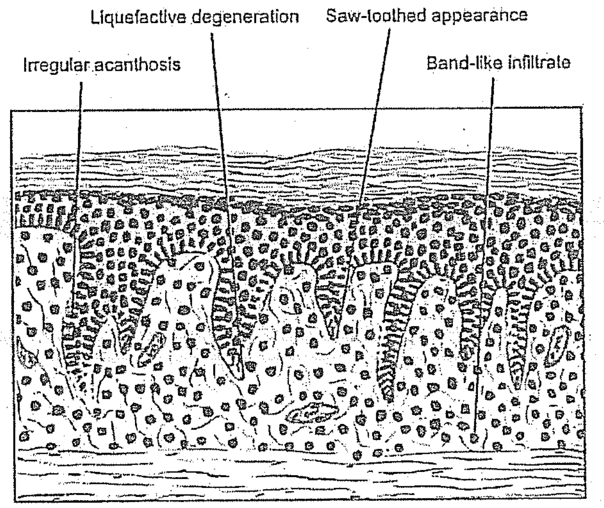
۳ ـ تجمعات کوچک نوتروفیل‌ها در اپیدرم سطحی اسفنجی را پوسچول‌های Kogoj می‌نامند.

۴ ـ تغییراتی مشابه در عفونت‌های قارچی سطحی دیده می‌شوند و باید احتمال آنها را از طریق رنگ‌آمیزی‌های خاص در تشخیص موارد جدید پسوریازیس، Rule out کرد.

▫ لیکن پلان: لیکن پلان یک بیماری خود محدود شوندهٔ پوست و مخاط است که معمولاً پس از ۲-۱ سال برطرف می‌شود (به جز ضایعات دهانی که ممکن است تا سال‌ها باقی بمانند). پنج P تشخیصی این بیماری عبارتند از: پاپول‌ها و پلاک‌های مسطح، چند ضلعی، بنفش و خارش‌دار.

1- Scaly

2- Margination



شکل ۳-۱۳. لیکن پلان

● پاتوژنز: ممکن است بیان آنتی‌ژن‌های تغییر یافته (به‌علت عفونت ویروسی یا درمان دارویی) سبب پاسخ ایمنی سیتوتوکسیک با واسطهٔ سلول‌های $T\ CD8^+$ شود.

● علایم بالینی: علایم بالینی لیکن پلان به صورت پاپول‌های چندوجهی، بنفش و خارش‌دار در پوست و مخاط‌ها که ممکن است تشکیل پلاک بدهند، می‌باشد.

نکته: علامت مشخص آنها نقاط یا خطوط سفید به نام خطوط ویکهام است.

نکته: اغلب ضایعات در روی مچ دست‌ها، آرنج و روی گلنس پنیس ایجاد می‌شوند که توزیعی متقارن دارند.

● مورفولوژی: در بررسی هیستولوژیک لیکن پلان، انفیلتراسیون لنفوسیتی متراکم و شدیدی در محل اتصال درم و اپیدرم دیده می‌شود. این التهاب منجر به بی‌نظمی محل اتصال درم و اپیدرم شده یک نمای زاویه‌دار به نام نمای دندانه اره‌ای ایجاد می‌نماید. در نمای میکروسکوپی، ریختن سلول‌های بازال نکروتیک و فاقد هسته به درون پاپیلاهای التهابی درم مشاهده می‌گردد که به آن اجسام Civatte یا کلوئیدی گویند. آکانتوز، هیپرکراتوز، هیپرپلازی و ضخیم‌شدن لایه گرانولر از تغییرات مزمن این بیماری هستند (شکل ۳-۱۳).

مثال: اجسام کلوئید یا سیوات (Civatte)، در اپی‌درم، از مشخصات کدام یک از بیماری‌های زیر می‌باشد؟ (پرانترنی - اسفند ۸۰)

الف) لیکن‌پلان
ب) پسوریازیس
ج) پمفیگوس ولگاریس
د) پمفیگوس فولیاسه

پاسخ: الف

مثال: در بررسی ضایعات جلدی خانمی که به صورت پاپول‌های خارش‌دار هستند، ارتشاح نواری‌شکل لنفوسیت‌ها در محل اتصال درم و اپیدرم با ایجاد نمای دندانه اره‌ای و نکروز لایه بازال دیده می‌شود کدام یک از موارد زیر محتمل‌تر است؟ (پرانترنی - اسفند ۸۳)

الف) اریتم مولتی‌فرم
ب) لیکن‌پلان
ج) پسوریازیس
د) درماتیت اگزمایی

پاسخ: ب

▫ لیکن سیمپلکس مزمن: تظاهر بیماری به صورت زبر شدن سطح پوست (نمایی مشابه گلسنگ روی درخت) در پاسخ به تروماهای مکرر موضعی (مانند مالیدن یا خاراندن می‌باشد). به بیماری محدود به ندول، Prurigo nodularis گفته می‌شود.

● پاتوژنز: نامعلوم است. احتمالاً تروماهای مکرر سبب هیپرپلازی اپی‌تلیوم و نهایتاً اسکار درم می‌شود.

● مورفولوژی: مشخصه‌های بیماری عبارتند از: آکانتوز، هیپرکراتوز و هیپرگرانولوز.

● علایم بالینی: اغلب ضایعات، برآمده و اریتماتو همراه با افزایش پوسته‌ریزی هستند که ممکن است با نئوپلاسم‌های کراتینوسیتی اشتباه شوند.

درماتوزهای عفونی

▫ عفونت باکتریایی: پاتوژنز این بیماری‌ها مشابه عفونت‌های میکروبی سایر نقاط بدن است.

● مورفولوژی: در بیوپسی پوست، اپیدرم اسفنجی و انفیلتراسیون نوتروفیلی دیده می‌شود. کوکسی‌های باکتریایی را می‌توان با استفاده از رنگ‌آمیزی گرم در اپیدرم سطحی دید.

● علایم بالینی: زرد زخم یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی پوست در کودکان است ولی گاهی بالغین را نیز مبتلا می‌سازد. معمولاً از راه تماس مستقیم و توسط استافیلوکوک اورئوس یا به میزان کمتر استرپتوکوک پیوژن رخ می‌دهد. اغلب به شکل یک ماکول کوچک منفرد شروع و به سرعت به ضایعهٔ بزرگتری با دلمهٔ عسلی تبدیل می‌شود. شایع‌ترین مناطق درگیر عبارتند از: اندام‌ها، بینی و دهان.

▫ عفونت قارچی: طیف گسترده‌ای دارند و می‌توانند بسیار سطحی (لایهٔ شاخی، مو و ناخن)، عمقی (در درم یا بخش زیرجلدی) یا سیستمیک (از راه انتشار خونی در میزبان دچار سرکوب ایمنی) باشند.

● پاتوژنز: عفونت‌های سطحی اغلب با انفیلتراسیون نوتروفیلی اپیدرم همراهند. برخلاف عفونت‌های باکتریایی درم که سبب ایجاد آبسه‌های پر از نوتروفیل می‌شوند، قارچ‌ها منجر به پاسخ گرانولوماتوز می‌گردند. آسپرژیلوس می‌تواند عروق را مورد تهاجم قرار دهد.

● مورفولوژی: عفونت‌های سطحی کاندیدا می‌توانند پسوریازیس را تقلید کنند به حدی که رنگ‌آمیزی قارچ جهت رد عفونت در تشخیص موارد جدید پسوریازیس ضرورت دارد.

● علایم بالینی

۱- عفونت‌های سطحی (مانند کاندیدا): به صورت ماکول‌های اریتماتو با پوسته‌های سطحی و گاهاً خارش‌دار می‌باشند.

۲- عفونت‌های عمقی (مثلاً ناشی از گونه‌های آسپرژیلوس در مبتلایان به سرکوب ایمنی): به صورت اریتماتو و ندولار و گاهاً دارای شواهدی از خونریزی موضعی می‌باشند.

▫ زگیل‌ها: زگیل‌ها، ضایعاتی شایع هستند که توسط ویروس پاپیلوم انسانی (HPV) ایجاد می‌گردند. وروکا ولگاریس، شایع‌ترین نوع زگیل است که اغلب بر روی دست‌ها از مچ به پایین دیده می‌شود. این زگیل‌ها به شکل پاپول‌هایی خاکستری تا زرد مایل سفید و با سطح زبر دیده می‌شوند.

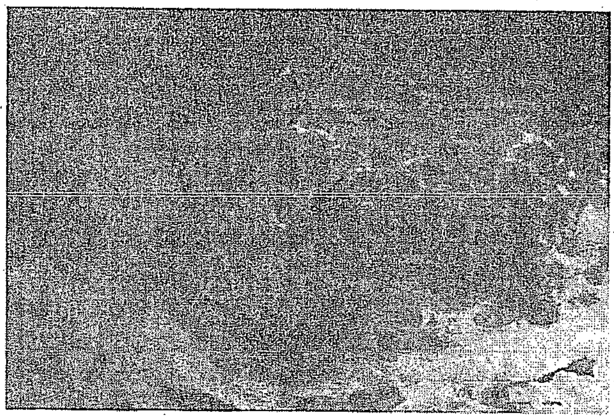
نکته: زگیل آمیزشی یا کوندیلوما آکومیناتوم، بر روی پنیس و یا دستگاه تناسلی مؤنث، اورترا و اطراف آنوس و رکتوم به شکل توده‌های گل کلمی نرم به رنگ زرد مایل به سفید تظاهر می‌کند.

● پاتوژنز: ویروس، کنترل چرخهٔ سلولی را در جهت افزایش تکثیر سلول‌های اپی‌تلیوم و تولید ویروس‌های جدید، تغییر می‌دهد.

● مورفولوژی: مشخصات هیستولوژیک مشترک زگیل‌ها عبارتند از: هیپرپلازی اپیدرم (پاپیلوماتوز اپیدرمی) و واکوئولیزاسیون سیتوپلاسمی (کوئیلوسیتوز) در لایه‌های سطحی اپیدرم.

بیماری‌های تاولی

▫ پمفیگوس (ولگاریس و فولیاسه): پمفیگوس یک بیماری تاولی نادر و اتوایمیون است که به علت از بین رفتن اتصالات بین سلولی در اپیدرم و اپی‌تلیوم مخاطی ایجاد می‌شود. بیشترین میزان شیوع در میانسالی و افراد مسن بوده و ۳ نوع بالینی آن عبارتند از: ولگاریس، فولیاسه و پارانئوپلاستیک.



شکل ۴-۱۳. ایمنوفلورسانس مستقیم در پمفیگوس ولگاریس. رسوب ایمنوگلوبولین و کمپلمان (به رنگ سبز) که نمایی شبیه تور ماهیگیری ایجاد نموده است.

● پاتوژنز: پمفیگوس ولگاریس و فولیاسه از طریق واکنش افزایش حساسیتی نوع II ایجاد می‌شوند. آنتی‌بادی‌های IgG بر ضد پروتئین‌های دسموزومی بین سلولی (دسموگلین ۱ و ۳) در سرم بیماران یافت می‌شود.

نکته: در ایمونوفلورسانس مستقیم، طرح شبکه‌ای شکل از رسوب IgG در نواحی درگیر دیده می‌شود (شکل ۴-۱۳).

● مورفولوژی: مشخصهٔ هیستولوژیک تمام انواع پمفیگوس، آکانتولیز می‌باشد. در نوع ولگاریس و وژتان آکانتولیز بلافاصله در بالای لایهٔ سلول‌های بازال اتفاق می‌افتد. در نوع فولیاسه آکانتولیز در لایهٔ گرانولر ایجاد می‌گردد (۱۰۰٪ امتحانی).

نکته: انفیلتراسیون لنفوسیت‌ها و هیستیوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها در درم سطحی، در تمام انواع پمفیگوس دیده می‌شود.

● علایم بالینی

۱- در پمفیگوس ولگاریس، وزیکول‌ها و تاول‌های اولیه بسیار سطحی هستند و به سادگی پاره شده و اروزیون‌هایی با سطح خشک و دلمه‌دار، ایجاد می‌کنند.

نکته: پمفیگوس ولگاریس، شایع‌ترین نوع بیماری بوده و مخاط و پوست (خصوصاً کاسهٔ سر، صورت، زیر بغل، کشاله ران، تنه و نقاط تحت فشار) را درگیر می‌کند.

۲- پمفیگوس فولیاسه، نوع خوش‌خیم‌تر بیماری است. در این حالت تاول‌ها تنها در پوست دیده می‌شوند و گرفتاری غشاهای مخاطی نادر است.

۳- Fogo selvagem، نوع اپیدمیک بیماری است که در آمریکای جنوبی دیده می‌شود و احتمالاً با یک عامل عفونی خاص مرتبط است.

مثال: خانم ۳۵ ساله با ضایعات تاولی منتشر در سر و صورت و زیر بغل با درگیری مخاطی مراجعه نموده است در بیوپسی انجام شده، بول مشخص سوپرابازال حاوی سلول‌های آکانتولیتیک به چشم می‌خورد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی - مرداد ۸۸)

الف) بولوز پمفیگوئید　　ب) پمفیگوس ولگاریس

ج) درماتیت هرپتی‌فرم　　د) کراتوآکانتوم

پاسخ: ب

▣ بولوس پمفیگویید: این بیماری اکثراً در افراد پیر به‌صورت ضایعات تاولی سفت و پر از مایع شفاف بر روی پوست طبیعی یا اریتماتو می‌باشد، و به راحتی ضایعات پمفیگوس پاره نمی‌شوند. مشخصهٔ این بیماری تاول‌های غیر آکانتولیتیک ساب‌اپی‌درمال است.

نکته: در ضایعات اولیه، انفیلتراسیون لنفوسیتی، ائوزینوفیلی و نوتروفیلی در اطراف عروق، ادم سطحی درم و واکوئولیزاسیون سلول‌های لایهٔ بازال، مشاهده می‌شود.



شکل ۵-۱۳. رسوب خطی آنتی‌بادی و کمپلمان در غشاء پایه اپیدرمی در بررسی ایمنوفلورسانس در بیماری بولوس پمفیگوئید (پمفیگوئید تاولی)

نکته: در ایمونوپاتولوژی پمفیگویید تاولی، رسوب خطی ایمونوگلوبولین و کمپلمان در ناحیهٔ غشاء پایه مشاهده می‌گردد (شکل ۵-۱۳).

مثال: آقای ۵۰ ساله در سطح فلکسور ساعد دچار ضایعات تاولی حاوی مایع روشن شده است. در بررسی هیستوپاتولوژی ضایعهٔ تاولی به صورت ساب اپیدرمال و غیرآکانتولیتیک می‌باشد و در بررسی ایمونوفلورسانس رسوب خطی IgG و C_3 در ناحیهٔ غشای پایه مشاهده می‌گردد. کدامیک از موارد زیر مطرح است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۱)

الف) بولوس پمفیگویید　　ب) پمفیگوس ولگاریس

ج) درماتیت هرپتی فرم　　د) عفونت با ویروس هرپس

پاسخ: الف

مثال: در کدام یک از بیماری‌های زیر رسوب آنتی‌بادی در محل غشاء پایه (تلاقی اپی‌درم و درم) دیده می‌شود؟ (پرانترنی - اسفند ۸۲)

الف) Dermatitis Herpetiformis　　ب) Pemphigus Vulgaris

ج) Bullous Pemphigoid　　د) Psoriasis

پاسخ: ج

مثال: کدام یک از عبارات زیر در مورد بیماری‌های پمفیگوئید بولوز و پمفیگوس وولگاریس صحیح است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۳)

الف) معمولاً پمفیگوئید بولوز در سنین جوانی و پمفیگوس وولگاریس در سنین بالا دیده می‌شود.

ب) در پمفیگوئید بولوز آنتی‌بادی بر ضد لایه بازال و در پمفیگوس وولگاریس آنتی‌بادی بر ضد سیمان بین سلولی دیده می‌شود.

ج) در پمفیگوس لنفوسیت‌ها تاول زیر اپیدرمی ایجاد می‌کنند، اما در پمفیگوئید بولوز ائوزینوفیل‌ها در طی واکنش ایمنی تاول داخل اپیدرمی به وجود می‌آید.

د) در هیستوپاتولوژی تفاوت مهمی بین این دو بیماری دیده نمی‌شود و علایم بالینی به تشخیص کمک می‌کند.

پاسخ: ب

▣ درماتیت هرپتی‌فرم: درماتیت هرپتی‌فرم یک بیماری نادر بوده که با کهیر و وزیکول تظاهر می‌یابد. مردان بیشتر از زنان مبتلا می‌گردند و سن شروع معمولاً در دهه‌های سوم و چهارم زندگی می‌باشد. گاهاً این بیماری همراه با بیماری سلیاک مشاهده می‌گردد و به رژیم غذایی فاقد گلوتن پاسخ می‌دهد.

نکته‌ای بسیار مهم: پلاک‌های کهیری و وزیکول‌های درماتیت هرپتی‌فرم به شدت خارش‌دار می‌باشند. این ضایعات غالباً دوطرفه و متقارن هستند. وزیکول‌ها اغلب به شکل گروهی قرار می‌گیرند.

● مورفولوژی: از نظر مورفولوژیک، در مراحل اولیه بیماری، نوتروفیل‌ها به صورت انتخابی در نوک پاپی‌های درم تجمع می‌یابند و ایجاد میکروآبسه می‌کنند. سلول‌های بازال پوشانندهٔ این میکروآبسه‌ها دچار واکوئولیزاسیون شده و تدریجاً تاول‌های ساب اپیدرمال را پدید می‌آورند.



شکل ۶-۱۳. رسوب گرانولار IgA در نوک پاپیلاهای درم در بررسی ایمنوفلورسانس بیماری درماتیت هرپتی‌فرم

نکته : در بررسی ایمنوفلورسانس درماتیت هرپتی‌فرم، رسوب گرانولار IgA در نوک پاپیلاهای درم (Dermal Papillae)، دیده می‌شود (شکل ۶-۱۳).

مثال: در بررسی ایمنوفلورسانس مستقیم ضایعه تاولی پوست، رسوب گرانولر IgA به‌طور انتخابی در رأس Dermal Papillae مشاهده می‌گردد. کدام یک از موارد زیر، محتمل‌تر است؟ (دستیاری - بهمن ۸۰)

الف) اریتم مولتی‌فرم
ب) پمفیگوس
ج) پمفیگوئید
د) درماتیت هرپتی‌فرم

پاسخ: د

مثال: مرد ۳۵ ساله‌ای با وزیکول‌های خارش‌دار در ناحیه آرنج‌ها و زانوها و سابقه بیماری سلیاک مراجعه نموده است. در بیوپسی به عمل آمده از ضایعات، تجمع نوتروفیل‌ها در رأس پاپی‌های درم مشاهده می‌گردد که گاهاً ایجاد میکروآبسه نموده است. نواحی کوچکی از جداشدن درم و اپیدرم وجود دارد. در بررسی ایمونوفلورسانس مستقیم پوست این بیمار کدام یک از یافته‌های زیر محتمل‌تر است؟ (دستیاری - اردیبهشت ۸۴)

الف) رسوب گرانولر IgA در پاپیلاهای درم
ب) رسوب IgG در غشای سلولی کراتینوسیت‌های اپیدرم
ج) رسوب خطی IgA و کمپلمان در ناحیه غشای بدن
د) رسوب گرانولر IgG در غشای پایه

پاسخ: الف

مثال: مرد ۳۱ ساله به علت سوء‌جذب و وجود پلاک‌ها و وزیکول‌های دوطرفه، قرینه و خارش‌دار بر روی زانوها، آرنج‌ها و باسن مراجعه می‌نماید. در بررسی میکروسکوپی بیوپسی تهیه شده از ضایعات پوستی، تجمعاتی از نوتروفیل‌ها و فیبرین به صورت میکروآبسه‌های کوچک در رأس پاپی‌های درم مشهود است که در ایمونوفلورسانس مستقیم رسوبات گرانولر IgA را نشان می‌دهند. کدام یک از موارد زیر محتمل‌ترین عامل به وجود آورنده سوء‌جذب در این بیمار می‌باشد؟ (پرانترنی - اسفند ۸۴)

الف) Tropical sprue
ب) Celiac disease
ج) Whipple's disease
د) Crohn's disease

پاسخ: ب

مثال: بیماری ۲۵ ساله به علت ضایعات پوستی خارش دار کهیر مانند با تاول‌های متعدد در پشت و آرنج به پزشک مراجعه کرده است. در سابقه وی اسهال مزمن وجود دارد. در بررسی میکروسکوپی ضایعات پوستی، تاول‌های زیر اپیدرمی دیده می‌شود. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی - اسفند ۸۲)

الف) اریتم مولتیفرم
ب) درماتیت هرپتیفرم
ج) پمفیگوس ولگاریس
د) درماتیت سبورئیک

پاسخ: ب

مثال: در بررسی ایمونوفلورسانس مستقیم پوست بیماری مبتلا به ضایعات تاولی، رسوبات گرانولار IgA به طور انتخابی در قله‌ی پاپی‌های درم تجمع یافته‌اند. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی - شهریور ۸۶)

الف) لیکن پلان تاول‌دار (Bullous Lichen Planus)
ب) پمفیگوس وولگاریس (Pemphigus Vulgaris)
ج) پمفیگوئید تاولی (Bullous Pemphigoid)
د) درماتیت هرپتی‌فرم (Dermatitis Herpetiformis)

پاسخ: د

مثال: آقای ۲۰ ساله با پلاک‌های اریتماتو و وزیکول‌های خارش‌دار در پشت گردن و سطوح اکستانسور مراجعه نموده است. در بیوپسی پوست تجمع فیبرین و نوتروفیل‌ها در نوک پاپی‌های درم دیده می‌شود. کدامیک از تشخیص‌های زیر در این بیمار بیشتر مطرح است؟ (پرانترنی - اسفند ۸۸)

الف) Pemphigus Vulgaris
ب) Bullous Pemphigoid
ج) Dermatitis Herpetiformis
د) Psoriasis

پاسخ: ج

■ ضایعات خوش‌خیم و پیش بدخیم اپی‌تلیومی

■ کراتوز سبورئیک: کراتوز سبورئیک تومورهای اپیدرمی شایعی هستند که غالباً در افراد میانسال یا مسن به‌خصوص بر روی تنه ایجاد می‌شوند. از نظر بالینی پلاک‌های سکه‌ای شکل مدور با سطح صاف با قطر چند میلی‌متر تا چند سانتی‌متر پدید می‌آورند. رنگ آنها از زرد مایل به سفید تا قهوه‌ای تیره متغیر است و سطحی مخملی تا گرانولر دارند. گاهی اوقات، این ضایعات ملتهب شده، یا از ملانوم تقلید می‌کنند که در این صورت باید برداشته شوند.

● پاتوژنز: میزان قابل توجهی از این تومورها دارای موتاسیون‌های فعال کننده در رسپتور ۳ فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF) هستند. ممکن است در موارد نادر بروز انفجاری صدها ضایعه به عنوان یک سندرم پارانئوپلاستیک (نشانهٔ Lesser - Trelat) رخ دهد.

● مورفولوژی: از نظر هیستولوژیک، نوعی نئوپلاسم اگزوفیتیک هستند و از سلول‌های کوچکی ساخته شده‌اند که کاملاً مشابه سلول‌های بازال اپیدرم طبیعی می‌باشند. این سلول‌ها دارای پیگمان ملانین هستند.

نکته : وجود هیپرکراتوز در سطح ضایعات و وجود کیست‌های پر از کراتین (کیست شاخی [Horn cyst]) و رشد رو به پایین کراتین در توده توموری (کیست شاخی کاذب [Pseudo-Horn cyst])، مشخصهٔ این تومور می‌باشد.

■ آدنوم سباسه: تومورهای خوش‌خیم نادری هستند که به صورت پاپول‌های گوشتی رنگ، عمدتاً در سر و گردن افراد مسن دیده می‌شوند (به علت فراوانی غدد سباسه در این نقاط). ممکن است آدنوم‌های سباسه نشانه‌ای از یک بدخیمی داخلی باشند. هیپرپلازی سباسه نسبت به آدنوم سباسه شایع‌تر است، مرکز نافدار دارد و از غدد سباسهٔ هیپرتروفیک در اطراف یک فولیکول موی مرکزی تشکیل شده است.

● پاتوژنز: این بیماری با سندرم Muir-Torre ارتباط دارد که در آن ممکن است، تومورها متعدد باشند، خارج از محدودهٔ سر و گردن دیده شوند و یک بدخیمی داخلی (اغلب کارسینوم کولون) وجود داشته باشد. این موارد زیرگروهی از سندرم کارسینوم کولورکتال غیرپولیپوزی ارثی هستند.

● مورفولوژی: در آدنوم‌های سباسه، تکثیر لوبولی سبوسیت‌ها با نمایی شبیه یک ارگان[1] دیده می‌شود و ضخامت لایهٔ سلول‌های بازال (در حالت طبیعی ۲ لایه‌ای) افزایش می‌یابد. وزیکول‌های حاوی سبوم در سیتوپلاسم شفاف این سلول‌ها، نمای واکوئل‌دار ایجاد کرده‌اند.

مثال: ضایعه پوستی پلاک مانند قهوه‌ای تا بنفش رنگ در سطح قدامی قفسه سینه خانمی ۵۰ ساله ایجاد گردیده که با مراجعه به پزشک تحت نمونه‌برداری قرار می‌گیرد. در بررسی میکروسکوپی رشد سطحی (اگزوفیتیک) سلول‌های شبه بازال اپیدرم با پیگمانتاسیون موضعی دیده می‌شود که لابه‌لای آنها کیست‌ها حاوی کراتین نیز وجود دارد. کدام تشخیص مطرح است؟ (پرانترنی - اسفند ۸۹)

الف) کارسینوم سلول بازال (Basal cell carcinoma)
ب) کراتوز اکتینیک (Actinic keratosis)

1- Organoid appearance

ج) کارسینوم سلول سنگفرشی (Squamous cell carcinoma)

د) کراتوز سبورئیک (Seborrheic keratosis)

پاسخ: د

▣ **کراتوز آکتینیک:** کراتوز آکتینیک شامل مجموعه‌ای از تغییرات دیسپلاستیک می‌باشد که قبل از ایجاد بدخیمی آشکار اپیدرم ایجاد می‌گردند. این دیسپلازی حاصل قرارگرفتن مداوم در نور آفتاب است و همراه با ایجاد کراتین فراوان می‌باشد.

نکته: اغلب موتاسیون P_{53}، یک واقعهٔ زودرس در تغییرات مولکولی و بیانگر آسیب ناشی از نور ماورای بنفش می‌باشد.

● **مورفولوژی:** در پایین‌ترین لایهٔ اپیدرم، آتیپی سلولی همراه با هیپرپلازی سلول‌های بازال یا آتروفی زودرس می‌باشند. در درم رشته‌های الاستیک به رنگ آبی مایل به خاکستری و ضخیم (الاستوز) و در لایهٔ شاخی پاراکراتوز دیده می‌شود.

نکته: برخی ضایعات، نه همه آنها، به سمت آتیپی کل ضخامت full-thickness پیشرفت می‌کنند، که به آن کارسینوم سلول سنگفرشی گویند؛ به همین دلیل بهتر است کراتوز آکتینیک برداشته شود.

نکته: می‌توان ویژگی‌های هیستولوژیک را با استفاده از حروف کلمهٔ SPAIN به خاطر سپرد:

۱) Solar elastosis یا الاستوز آفتابی: آسیب آفتاب به درم

۲) پاراکراتوز

۳) آتیپی (کراتینوسیتی)

۴) التهاب (لنفوسیت در درم سطحی)

۵) عدم وجود آتیپی در تمام ضخامت

نکته: این ضایعات اغلب دارای قطری کمتر از ۱cm و به رنگ زرد، قهوه‌ای، قرمز یا همرنگ پوست و با قوامی شبیه کاغذ سمباده (زبر) در افراد روشن پوست می‌باشند. با افزایش سن و میزان مواجهه با آفتاب ضایعات، تجمع بیشتری می‌یابند.

مثال: کدام یک از ضایعات جلدی زیر جزء ضایعات پیش‌سرطانی (Premalignant) تقسیم‌بندی می‌گردد؟ (پرانترنی - شهریور ۸۴)

الف) آکتینیک کراتوزیس
ب) سبورئیک کراتوزیس
ج) کراتوآکانتوم
د) آکانتوزیس نیگرکانت

پاسخ: الف

تومورهای بدخیم اپیدرمی

▣ **کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC):** این تومور یکی از تومور پوستی شایع در قسمت‌های در معرض آفتاب در افراد مسن است. نور خورشید، کارسینوژن‌های صنعتی (قطران، روغن‌ها)، زخم‌های مزمن، اسکار سوختگی، استئومیلیت دارای ترشح، آرسنیک، پرتوهای یونیزان و تنباکو از عوامل مستعدکننده هستند.

نکته: به استثنای ضایعات قسمت پایینی پا، SCC در مردان شایع‌تر از زنان است.

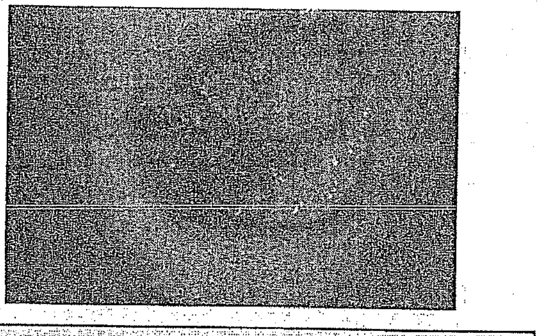
نکته: افرادی که در اثر شیمی‌درمانی، یا پیوند عضو دچار سرکوب ایمنی شده‌اند و یا مبتلا به گزرودرما پیگمانتوزوم هستند، در معرض خطر بالای ایجاد SCC می‌باشند.

نکته: ممکن است SCC در بیماران دچار سرکوب ایمنی خصوصاً دریافت کنندگان پیوند، با انواع پرخطر HPV مرتبط باشد. موتاسیون‌های P_{53} و RAS شایعند.

● **مورفولوژی:** مشخصهٔ SCC درجا (in situ)، سلول‌های به شدت آتیپیکی هستند که در تمام سطوح اپیدرم یافت می‌شوند. هنگامی که این سلول‌ها از غشای پایه بگذرند، این روند مهاجم در نظر گرفته می‌شود.

نکته: با وجود گستردگی تغییرات مورفولوژیک، کراتینیزاسیون، وجه مشترک تمام SCCهاست.

یادآوری: در کارسینوم سلول سنگفرشی In-Situ برعکس کراتوز آکتینیک، سلول‌های آتیپیک در تمام لایه‌های اپیدرم دیده می‌شوند.



شکل ۷-۱۳. BCC

● **علایم بالینی:** کارسینوم In-Situ به شکل پلاک‌های قرمز پوسته دهنده با حدود مشخص و ضایعات مهاجم به شکل ندول‌های تولید کننده کراتین یا ضایعات اولسره با میزان متغیری پوسته دیده می‌شوند.

نکته: احتمال متاستاز به ضخامت ضایعه و میزان تهاجم آن به بافت زیرجلدی وابسته است و کمتر از ۵٪ از SCCها، موقع تشخیص به عقده‌های لنفاوی متاستاز داده‌اند.

نکته: عموماً SCC مخاطی (دهان، ریه، مری و ...) به شدت تهاجمی است.

مثال: کشاورز ۷۰ ساله ساکن منطقهٔ کویری با زخم مزمن ورمیلیون لب تحتانی و درگیری غدد لنفاوی گردن مراجعه می‌نماید. کدام تشخیص بیشتر مطرح می‌گردد؟ (دستیاری - اسفند ۸۶)

الف) کارسینوم با سلول‌های اسکواموس

ب) Dysplastic Nevus

ج) کارسینوم بازوسلولر Basal cell carcinoma

د) لنفوم

پاسخ: الف

▣ **کارسینوم سلول بازال (BCC):** شایع‌ترین تومورهای پوستی و با رشدی آهسته هستند که ندرتاً متاستاز می‌دهند و اغلب در مکان‌هایی که در معرض آفتاب بوده‌اند و یا در افراد تیره پوست، ایجاد می‌گردند. این تومورها از نظر بالینی به شکل پاپول‌های مرواریدی و اغلب حاوی عروق خونی ساب اپیدرمال مشخص و متسع (تلانژکتازی) تظاهر می‌کنند. ضایعات پیشرفته ممکن است اولسره شده و تهاجم موضعی وسیع به استخوان یا سینوس‌های صورت پس از سال‌ها غفلت، رخ دهد (شکل ۷-۱۳).

● **پاتوژنز:** BCC با تنظیم نادرست مسیر Sonic hedgehog یا PTCH مرتبط است. نقایص ارثی این ژن منجر به سندرم فامیلی (سندرم گورلین[1]) می‌شوند.

نکته: هسته‌های سلول‌های محیطی، در خارجی‌ترین لایه، آرایش یافته (نردبانی شدن[2]) و با جداشدن از استروما، یک شکاف یا جداشدگی مصنوعی به‌وجود می‌آورند.

خال‌های ملانوسیتی

▣ **خال شایع**

● **پاتوژنز:** خال‌های ملانوسیتی از دگرگونی ملانوسیت‌های به شدت دندریتیک مشتق می‌شوند. اکثر خال‌های خوش‌خیم دارای یک موتاسیون فعال‌کننده در BRAF و به میزان کمتر در RAS هستند. این دو موتاسیون اثر متقابل بر یکدیگر دارند.

● **مورفولوژی:** خال‌های ملانوسیتی از ملانوسیت‌هایی با هسته‌های یکدست و گرد تشکیل شده‌اند و به صورت آشیانه‌هایی در محل اتصال درم به

1- Gorlin syndorme
2- Palisading

اپیدرم رشد می‌کنند. به این خال‌ها جانکشنال گفته می‌شود. با رشد طناب‌های سلولی به طرف درم زیرین، خال‌های مرکب ایجاد می‌شوند. با از بین رفتن آشیانه‌های اپیدرمی، خال‌های درمی ایجاد می‌گردند.

◎ **علایم بالینی:** خال‌های ملانوسیتی شایع به صورت **مناطق توپر و برآمده‌ای از پوست، معمولاً با قطر کمتر یا مساوی 5mm، با رنگ یکنواخت زرد تا قهوه‌ای و حدود مشخص و گرد هستند.**

نکته: هرچند معمولاً این خال‌ها از نظر زیبایی اهمیت دارند، ممکن است مشکل‌زا بوده و یا از ملانوم تقلید کنند که در این صورت باید برداشته شوند.

▣ **خال‌های دیسپلاستیک:** خال‌های دیسپلاستیک، ممکن است به صورت **اسپورادیک یا فامیلیال** باشند. **انواع ارثی به شکل اتوزومی غالب انتقال یافته و پیش‌ساز ملانوم بدخیم به حساب می‌آیند ولی احتمال تغییر بدخیمی در نوع اسپورادیک کمتر است.**

◎ **تظاهرات بالینی:** خالهای دیسپلاستیک غالباً از خالهای اکتسابی **بزرگتر (بزرگتر از ۵ میلی‌متر)** هستند. این خال‌ها دارای **سطح سنگریزه‌ای (Pebbly)** و به شکل **ماکول مسطح یا پلاک برجسته** می‌باشند. میزان رنگدانه آنها متفاوت بوده و دارای **حاشیهٔ نامنظم** هستند.

◎ **پاتوژنز:** پیش سازهای ملانوم، زیرگروهی از خال‌های دیس پلاستیک هستند. **در افراد دارای سابقهٔ خانوادگی ملانوم بدخیم، خطر دژنرسانس بدخیم خال‌های دیسپلاستیک ۱۰۰٪ می‌باشد.** ارتباط بین تعداد خال‌های دیس پلاستیک و خطر ایجاد ملانوم و تبدیل خال دیس پلاستیک به ملانوم اولیه، اثبات شده است. علیرغم این موضوع بیشتر ملانوم‌ها به صورت خودبه‌خود ایجاد می‌شوند.

نکته: موتاسیون‌های فعال کنندهٔ RAS یا BRAF در خال‌های دیس پلاستیک، نیز دیده می‌شوند.

◎ **مورفولوژی:** ممکن است **جزایر سلولی نووسی داخل اپیدرم، بزرگ شده** یا به طور غیرطبیعی به جزایر مجاور الحاق شوند. در خال‌های دیسپلاستیک، **هیپرپلازی لنتیگو** دیده می‌شود که به جایگزینی سلول‌های بازال طبیعی توسط سلول‌های منفرد خال در طول محل اتصال درم و اپیدرم گفته می‌شود.

نکته: آتیپی سلولی به شکل هسته‌هایی با حدود نامنظم و اغلب زاویه‌دار و هیپرکرومازی دیده می‌شود.

▣ **ملانوم:** ملانوم نسبت به BCC و SCC، **شیوع کمتری** دارد ولی **کشنده‌تر** است.

◎ **پاتوژنز:** آفتاب دارای نقش مهمی در ایجاد ملانوم بدخیم می‌باشد. ولی **تنها عامل مستعد کننده نیست و سایر عوامل از جمله خال دیسپلاستیک قبلی، فاکتورهای ارثی** نیز در ایجاد بیماری دخیلند.

۱ـ رشد شعاعی ملانوم: نشانگر تمایل اولیهٔ ملانوم به رشد افقی در اپیدرم (درجا) و لایه‌های سطحی درم می‌باشد که اغلب طولانی‌مدت است. در این مرحله، **متاستاز و آنژیوژنز وجود ندارد.**

۲ـ رشد عمودی ملانوم: با گذشت زمان رشد عمودی هم اضافه می‌شود که به شکل نفوذ به لایه‌های عمقی‌تر درم می‌باشد. اولین علامت رشد عمودی ایجاد **یک ندول در مرحله رشد شعاعی بوده و موجب ایجاد سلول‌های متاستاز دهنده** می‌شوند. با اندازه‌گیری عمق تهاجم، می‌توان احتمال متاستاز را **تعیین کرد (ضخامت برسلو)**. سایر نشانگرهای توانایی متاستاز عبارتند از: ۱) تراکم لنفاتیک؛ ۲) میزان میتوز؛ ۳) زخمی بودن سطح ضایعه

نکته: بیشتر ملانوم‌ها **اسپورادیک** هستند ولی **۱۰-۵٪ آنها به صورت ارثی رخ می‌دهند.**

موتاسیون‌های رده زایا (Germ-line) در ژن CDKN2A (p16) (در محل 9p21)، تقریباً در ۴۰٪ مبتلایان به ملانوم فامیلی دیده می‌شود. در بعضی از موارد فامیلیال، ژن CDKN2A با عمل متیلاسیون غیرفعال می‌گردد.

نکته: موتاسیون‌های فعال کنندهٔ اسپورادیک در NRAS یا BRAF نیز در گروه عمده‌ای از ملانوم‌ها دیده می‌شوند. **سرکوب ژن PTEN روی 10q23.3** در ملانوم‌های اولیه شایع است.

◎ **مورفولوژی:** سلول‌های ملانومی معمولاً بزرگتر از سلول‌های خال بوده و دارای **هسته‌های بزرگ با حاشیه نامنظم و هستک مشخص قرمز رنگ (ائوزینوفیل)** می‌باشند، کروماتین هسته به شکل یک توده در گوشه‌ای از غشای هسته قرار گرفته است.

◎ **علایم بالینی:** از نظر بالینی ملانوم پوست معمولاً **بدون علامت** است هرچند **خارش** می‌تواند یک تظاهر اولیه باشد. مهمترین نشانهٔ بالینی این بیماری، **تغییر در رنگ یا اندازهٔ یک ضایعهٔ پیگمانته** است. ملانوم‌ها برخلاف ضایعات خوش خیم، **رنگ‌های بسیار متفاوتی** دارند و ممکن است به **رنگ‌های قهوه‌ای، سیاه، قرمز، آبی تیره و خاکستری** دیده شوند. حاشیهٔ ضایعات، **نامنظم و اغلب (کنگره‌دار)** می‌باشند.

نکته: علایم هشداردهنده بالینی در ملانوم شامل موارد زیر می‌باشند: **۱ـ بزرگ شدن خالی که از قبل وجود داشته، ۲ـ ایجاد خارش یا درد در یک خال قدیمی، ۳ـ پیدایش ضایعه پیگمانته جدید در دوران بزرگسالی، ۴ـ نامنظمی حاشیهٔ ضایعهٔ پیگمانته و ۵ـ تنوع رنگ در ضایعهٔ پیگمانته.**

این اصول به صورت الفبای ملانوم بیان می‌شوند:

۱) عدم تقارن (Assymetry)، ۲) حاشیه (Border)، ۳) رنگ (Color)، ۴) اندازه (Diameter) و ۵) تغییر (Evolution) (تغییر خال از قبل موجود).

مثال: در کدام یک از ضایعات زیر احتمال بروز ملانوم بیشتر است؟

(پرانترنی ـ اسفند ۸۱)

الف) Halo Nevus　　ب) Blue Nevus

ج) Dysplastic Nevus　　د) Spitz's Nevus

پاسخ: ج

یادداشت

۱۴

اعصاب

آنالیز آماری سؤالات فصل ۱۴

- درصد سؤالات فصل ۱۴ در ۱۵ سال اخیر: ۴/۵٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):
۱ـ مشخصات تومورهای مغزی، ۲ـ پارکینسون، ۳ـ MS، ۴ـ مننژیت، ۵ـ شایع‌ترین محل‌های آنوریسم شریانی مغزی

الگوهای آسیب سیستم عصبی

■ **نشانه‌های آسیب نورونی:** در پاسخ به آسیب، **تغییراتی در نورون‌ها و زواید آنها قابل مشاهده است. طی ۱۲ ساعت** پس از یک آسیب هیپوکسیک /ایسکمیک برگشت‌ناپذیر، حتی در رنگ‌آمیزی معمول **هماتوکسیلین و ائوزین (H & E)**، می‌توان آسیب نورونی حاد را مشاهده کرد. این تغییرات عبارتند از: **۱) چروکیده شدن جسم سلولی (Shrinkage)، ۲) پیکنوز هسته، ۳) ناپدید شدن هستک‌ها، ۴) از بین رفتن جسم نیسل[1]، ۵) افزایش ائوزینوفیلی سیتوپلاسم (نورون‌های قرمز) و ۶) زاویه‌دار شدن هسته به تبعیت از جسم سلولی.**

نکته: تغییرات آکسون به شرح زیر می‌باشد: **۱ـ تورم یا اسفروئید[2] و ۲ـ مختل شدن انتقال آکسونی.** به‌علاوه آسیب آکسونی منجر به **بزرگی و گرد شدن جسم سلولی، جابجایی محیطی هسته، بزرگی هسته و پخش شدن جسم نیسل** (از مرکز سلول به محیط که به آن **کروماتولیز مرکزی** می‌گویند) می‌شود.

انواع انکلوزیون‌های داخل نورونی

۱ ـ گروهی از انکلوزیون‌ها که در بسیاری از **بیماری‌های نورودژنراتیو** در داخل سلول تجمع یافته و به تشخیص کمک می‌کنند مانند **اجسام لووی[3] در پارکینسون و کلافه‌ها[4] در بیماری آلزایمر.**

۲ ـ انکلوزیون‌هایی که توسط **عفونت‌های ویروسی** در نورون‌ها همانند سایر سلول‌های بدن ایجاد می‌شوند.

۳ ـ **لیپیدهای پیچیده‌ای که با افزایش سن** در سیتوپلاسم و لیزوزوم‌های نورون تجمع می‌یابند **(لیپوفوشین).**

نقش آستروسیت‌ها در آسیب و ترمیم

آستروسیت‌ها، سلول‌های اصلی مسئول ترمیم و ایجاد اسکار در مغز هستند (روندی به نام **گلیوز**). در پاسخ به آسیب، آستروسیت‌ها دچار **هیپرتروفی و هیپرپلازی** می‌شوند. روند تغییر به صورت زیر است:

■ **آستروسیت ژمیستوسیتیک:[5] ۱) بزرگ و وزیکولر شدن هسته، ۲) برجسته شدن هستک، ۳) گسترش سیتوپلاسم به صورت یک نوار باریک نامنظم به رنگ صورتی روشن در اطراف یک هستهٔ خارج از مرکز و ۴) پدیدار شدن زواید بی‌شمار ضخیم و منشعب**

■ **آستروسیت‌های فیبریلری:** در **زمینهٔ گلیوز طولانی‌مدت**، سیتوپلاسم آستروسیت‌ها چندان قابل تشخیص نبوده و **ظاهر فیبریلری** پیدا می‌کنند.

نکته: فیبرهای روزنتال، تجمعات پروتئینی ضخیم، بلند و به رنگ **صورتی روشن** هستند که در **گلیوز مزمن** و برخی از گلیوم‌های درجه پایین در زواید آستروسیت‌ها یافت می‌شوند.

نکته: کورپورا آمیلاسه، تجمعات **پلی گلوکوزان‌های گرد، با بازوفیلی ضعیف، PAS مثبت و لایه لایه‌ای در مرکز به اندازهٔ ۵۰-۵μm** هستند که در زواید انتهایی آستروسیت‌ها، در همه جا به‌خصوص زیر نرم‌شامه اطراف عروقی گسترده‌اند. کورپورا آمیلاسه تظاهری از یک تغییر دژنراتیو در آستروسیت‌هاست و **با افزایش سن،** میزان آن افزایش می‌یابد.

سایر سلول‌ها

■ **الیگودندروسیت‌ها: میلین تولید** می‌کنند. به‌جز مرگ سلولی یا آسیب میلین (همانند مولتیپل اسکلروزیس)، تغییرات مورفولوژیک محدودی دارند. در لوکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده، **انکلوزیون‌های ویروسی همراه با هستهٔ بزرگ تیره رنگ** با تظاهر هموژن در الیگودندروسیت قابل مشاهده هستند.

■ **سلول‌های اپاندیمال:** سلول‌های اپاندیمی، سیستم بطنی را می‌پوشانند و در ناحیهٔ **کانال مرکزی طناب نخاعی** قرار دارند. از هم گسیختگی سلول‌های اپاندیمال، اغلب با **تکثیر موضعی آستروسیت‌های زیرین آنها** به صورت ایجاد **نامنظمی‌های کوچکی در سطوح بطنی (به نام گرانولاسیون‌های اپاندیمی)** همراه است. عوامل عفونی خاص خصوصاً **سیتومگالوویروس (CMV)** می‌توانند **آسیب اپاندیمال وسیع** ایجاد کنند و ممکن است انکلوزیون‌های ویروسی در آنها مشاهده می‌شوند.

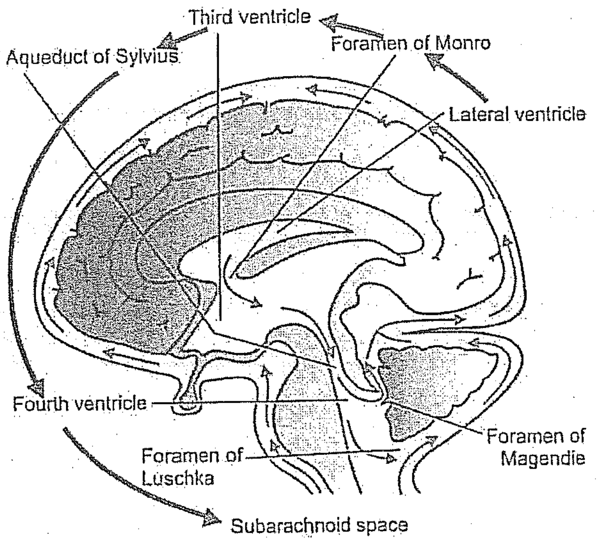
■ **سلول‌های میکروگلیال:** این سلول‌ها از **مغز استخوان** منشأ گرفته و به عنوان **فاگوسیت‌های CNS** عمل می‌کنند و هنگامی که پس از **آسیب بافتی، عفونت یا تروما فعال شوند، تکثیر شده و برجسته‌تر** می‌شوند. ممکن است این سلول‌ها به صورت **ماکروفاژهای فعال در مناطق بدون میلین، انفارکت در حال بهبود یا خونریزی،** شناسایی شوند و یا در **نوروسیفلیس یا سایر عفونت‌ها، هسته‌های بلندی** به نام **سلول‌های استوانه‌ای (Rod cells)** ایجاد کنند. زمانی که این میکروگلی‌ها، **طویل** شده تجمعاتی را در نواحی آسیب بافتی ایجاد کنند، **ندول‌های میکروگلیال** نامیده می‌شوند. تجمعات مشابه در اطراف گروهی از نورون‌های در حال مرگ را **نورونوفاژی[6]** می‌نامند.

ادم مغزی، فتق و هیدروسفالی

■ **ادم مغزی:** ادم مغزی **عبارتست از تجمع مایع اضافی در پارانشیم مغز** که باید آن را از هیدروسفالی (افزایش حجم در تمام یا قسمتی از سیستم بطنی) افتراق داد. ادم مغزی، دو مکانیسم زمینه‌ای دارد که اغلب و خصوصاً به هنگام آسیب منتشر، **همزمان رخ می‌دهند.** این دو مکانیسم عبارتند از:

۱ ـ ادم وازوژنیک: در اثر از هم گسیختگی **یکپارچگی سد خونی مغزی (BBB)** ایجاد می‌شود و یا **افزایش نفوذپذیری عروقی،** مایع به فضاهای بین سلولی مغز راه می‌یابد. ادم وازوژنیک بر دو نوع است: موضعی (به علت نفوذپذیری غیرطبیعی عروق مجاور ناحیهٔ التهابی یا تومورها) و **منتشر.**

1- Nissl
2- Spheroid
3- Lewy bodies
4- Tangles
5- Gemsitocytic astrocyte
6- Neuronophagia



شکل ۱-۱۴. گردش طبیعی CSF

۲ ـ ادم سیتوتوکسیک بر افزایش مایع داخل سلولی ثانویه به آسیب نورونی، گلیال یا غشای سلول‌های اندوتلیال دلالت دارد و در حالاتی مانند اختلال هیپوکسیک /ایسکمیک یا در مواجهه با برخی سموم مشاهده می‌گردد.

◉ مورفولوژی: مغز، ادماتو و ترمتر از حالت طبیعی است و اغلب چنین به نظر می‌رسد که حفرهٔ جمجمه را کاملاً پر می‌کند. در ادم منتشر، گیروس‌ها[1] (شکنج‌ها) پهن و سولکوس‌های (شیارهای) فاصله گذار[2]، باریک شده و حفرات بطنی روی هم می‌خوابند.

▣ هیدروسفالی: مایع مغزی نخاعی (CSF) توسط شبکهٔ کوروئید داخل بطنی ساخته می‌شود و درون سیستم بطنی به گردش در می‌آید و از طریق سوراخ‌های لوشکا و ماژندی[3] خارج می‌شود. گرانولاسیون‌های آراکنوئید، مسئول بازجذب CSF هستند. تعادل بین تولید و بازجذب CSF، حجم آن را ثابت نگه می‌دارد.

هیدروسفالی به تجمع بیش از اندازهٔ CSF در سیستم بطنی گفته می‌شود و اغلب در نتیجهٔ اختلال جریان یا بازجذب CSF رخ می‌دهد. هرچند که در موارد نادر مانند تومورهای شبکهٔ کوروئید، تولید بیش از حد CSF می‌تواند عامل هیدروسفالی باشد. اگر هیدروسفالی در شیرخوارگی قبل از بسته شدن درزهای جمجمه رخ دهد سبب بزرگی سر خواهد شد. در مقایسه، بروز هیدروسفالی پس از بسته شدن درزها سبب بزرگی بطن‌ها و افزایش فشار داخل مغزی می‌شود بدون اینکه تغییری در اندازهٔ سر ایجاد کند. هیدروسفالی بر ۲ نوع است (شکل ۱-۱۴):

۱ ـ غیرارتباطی (Noncommunicating): این اصطلاح وقتی به کار برده می‌شود که مانعی بر سر راه جریان CSF در سیستم بطنی وجود داشته باشد که به دنبال آن بخشی از بطن‌ها بزرگ شده و بخش باقیمانده طبیعی است.

نکته: هیدروسفالی غیر ارتباطی به طور شایع در توده‌های سوراخ مونرو یا قنات سیلویوس (Sylviuis) دیده می‌شود.

۲ ـ ارتباطی (Communicating): در اینجا تمام سیستم بطنی بزرگ می‌شود و علت آن در بیشتر مواقع، کاهش بازجذب CSF می‌باشد.

نکته: اصطلاح هیدروسفالی خارج از خلا (ex vacu) به اتساع سیستم بطنی همراه با افزایش جبرانی حجم CSF ثانویه به از بین رفتن پارانشیم مغز اشاره دارد که ممکن است پس از انفارکتوس یا در زمینهٔ بیماری دژنراتیو رخ دهد.

مثال: همراه با هیدروسفالی کدام مورد دیده نمی‌شود؟ (شهریور ۷۹)

الف) افزایش دورسر
ب) کاهش حجم مغز
ج) کاهش پروتئین CSF
د) افزایش فشار CSF

پاسخ: ج

▣ فتق (Herniation): زمانی که حجم بافت مغز از محدودهٔ مجاز آن بیشتر شود، با تحت فشار قراردادن وریدها و جابجا کردن CSF می‌تواند فشار داخل مغزی را افزایش دهد. از آنجا که حفرهٔ جمجمه توسط چین‌های محکم سخت شامه (داس و تنتوریوم)[4] به مناطق کوچکتر تقسیم می‌شود، جابجایی مغز به هنگام انبساط موضعی باید از این تقسیم‌بندی‌ها تبعیت کند. اگر انبساط مغز به حد کافی شدید باشد، سبب بروز فتق خواهد شد. فتق‌ها را بر حسب بخشی از مغز که جابجا شده یا ساختمان‌هایی که از خلال آنها جابجایی صورت می‌گیرد، نامگذاری می‌کنند. نتیجهٔ معمول این جابجایی، کاهش خونرسانی به بافت تحت فشار و در نتیجه انفارکتوس می‌باشد که اغلب منجر به یک دورهٔ دیگر تورم و فتق پس از آن می‌شود.

◉ انواع فتق

۱ ـ فتق زیر داسی (cingulate/subfalcine): این نوع فتق زمانی رخ می‌دهد که انبساط یک طرفه یا نامتقارن نیمکره‌ای مغز، سبب جابجایی گیروس Cingulate در زیر داس مغز گردد که می‌تواند با فشردگی شاخه‌های شریان مغزی قدامی همراه باشد.

۲ ـ فتق ترانس تنتوریال (uncinate/transtentorial): در این نوع فتق، بخش میانی لوب تمپورال به سمت لبهٔ آزاد تنتوریوم فشرده می‌شود که سبب فشار به عصب جمجمه‌ای سوم و در نتیجه اتساع مردمک و اختلال حرکات چشم در طرف ضایعه خواهد شد (مردمک خسته blown pupil). به‌علاوه ممکن است شریان مغزی خلفی فشرده شده و منجر به آسیب ایسکمیک محدودهٔ خونرسانی این رگ (شامل کورتکس بینایی اولیه) شود. زمانی که فتق به حد کافی بزرگ باشد، ممکن است پایک مغزی سمت مقابل را تحت فشار قرار داده و منجر به همی‌پارزی در سمت فتق شود.

تغییرات پایک را در این وضعیت، Kernohan's notch می‌نامند. اغلب پیشرفت فتق ترانس تنتوریال با ضایعات خونریزی دهندهٔ مغز میانی و پل همراه است که خونریزی‌های ثانویه یا Duert's hemorrhages نامیده می‌شوند. معمولاً این ضایعات خطی یا شعله شمعی در خط وسط و مناطق پارامدین رخ می‌دهند و به نظر می‌رسد مربوط به پارگی وریدهای نفوذی و شریان‌های خونرسانی کنندهٔ بخش فوقانی ساقهٔ مغز باشند. وجود خونریزی‌های ثانویه دلالت بر پروگنوز شوم دارد.

۳ ـ فتق تونسیلار: در این نوع فتق، تونسیل‌های مخچه از طریق سوراخ مگنوم جابجا می‌شوند. این نوع فتق، تهدیدکنندهٔ حیات می‌باشد زیرا سبب فشردگی ساقهٔ مغز شده و مراکز حیاتی تنفس و قلب را در بصل‌النخاع به خطر می‌اندازد.

بیماری‌های عروقی مغز

مغز نیاز به دریافت مداوم گلوکز و اکسیژن از خون دارد و هرچند تنها ۲-۱٪ وزن بدن را تشکیل می‌دهد ولی ۱۵٪ از برون‌ده قلب در حالت استراحت را دریافت و ۲۰٪ از کل اکسیژن بدن را مصرف می‌نماید. در طیف گسترده‌ای از فشار خون و فشار داخل مغزی، جریان خون مغز به علت خودتنظیمی مقاومت عروقی، ثابت باقی می‌ماند.

▣ ایسکمی مغزی گلوبال (منتشر): الگوی منتشر آسیب ایسکمیک / هیپوکسیک در کاهش ژنرالیزهٔ خونرسانی مغز رخ می‌دهد و معمولاً در فشارهای سیستولی کمتر از 50mmHg مثلاً در ایست قلبی، شوک و هیپوتانسیون شدید دیده می‌شود. پیامد بالینی، به شدت آسیب بستگی دارد. در موارد خفیف، ممکن است تنها وضعیت گیجی (کنفوزیون) پس از ایسکمی وجود داشته باشد و در نهایت کاملاً بهبود یابد. آسیب برگشت‌ناپذیر بافت CNS در برخی افراد دچار وقایع ایسکمیک گلوبال گذرا یا خفیف رخ می‌دهد.

1- Gyri
2- Intervening sulci
3- Luschka and Magendie
4- Falx and tentorium

۱ ـ نورون‌ها نسبت به سلول‌های گلیال به هیپوکسی **بسیار حساس‌ترند.** به علاوه جمعیت‌های مختلف نورونی در مناطق گوناگون CNS، **حساسیت‌های متفاوتی** دارند.

۲ ـ حساس‌ترین مناطق به **ایسکمی کوتاه‌مدت** عبارتند از:

الف) سلول‌های هرمی (پیرامیدال) بخش Sommer (CA1) هیپوکامپ

ب) سلول‌های پورکنژ مخچه

ج) نورون‌های هرمی در نئوکورتکس

۳ ـ در ایسکمی مغزی گلوبال شدید، مرگ منتشر نورونی بدون توجه به آسیب‌پذیری ناحیه‌ای رخ می‌دهد. افرادی که از این وضعیت جان سالم به درمی‌برند اغلب دچار **نقایص نورولوژیک شدید** و **کومای عمیق** (وضعیت وژتاتیو پایدار) می‌شوند.

۴ ـ در بیمارانی که با چنین آسیب فراگیری تحت **ونتیلاسیون مکانیکی** قرار می‌گیرند، مغز تدریجاً دچار روند **اتولیز** شده که منجر به حالتی به نام «Respirator brain» می‌شود.

● **مورفولوژی:** در زمینهٔ ایسکمی گلوبال، **مغز ورم نموده، گیروس‌ها پهن و سولکوس‌ها، باریک می‌شوند.** سطح مقطع، حدود ضعیف بین مادهٔ خاکستری و سفید را نشان می‌دهد. تغییرات هیستوپاتولوژیکی که در آسیب ایسکمیک برگشت‌ناپذیر (انفارکتوس) وجود دارند، به سه گروه تقسیم می‌شوند:

۱ ـ تغییرات زودرس (Early changes): **۲۴-۱۲ ساعت** پس از آسیب رخ داده و شامل موارد زیر هستند:

الف) تغییر سلولی حاد نورون (نورون‌های قرمز) که در ابتدا توسط **میکروواکوئولیزاسیون** شناخته می‌شوند.

ب) ائوزینوفیلی سیتوپلاسم

ج) پیکنوز هسته و کاریورکسی[1]

تغییرات مشابه، تاحدی دیرتر در آستروسیت‌ها و الیگودندروگلی‌ها رخ می‌دهند. پس از آن واکنش به آسیب بافتی با **انفیلتراسیون نوتروفیل‌ها** آغاز می‌شود.

۲ ـ تغییرات تحت حاد (Subacute changes): طی **۲۴ ساعت تا ۲ هفته** بعد رخ می‌دهند و شامل موارد زیر هستند: **الف) نکروز بافتی، ب) هجوم ماکروفاژها و ج) گلیوز واکنشی.**

۳ ـ ترمیم (Repair): **پس از ۲ هفته** دیده می‌شود و با موارد زیر شناخته می‌شود: **الف) حذف تمامی بافت نکروتیک، ب) از بین رفتن ساختمان‌های ارگانیزهٔ CNS و ج) گلیوز.**

نکته : از بین رفتن نورون‌ها و گلیوز در کورتکس مغز، به صورت **تخریب ناهمگون نئوکورتکس** رخ می‌دهد به طوریکه برخی لایه‌ها حفظ می‌شوند و برخی درگیر هستند. به این الگوی تخریب، **نکروز سودولامینار** می‌گویند.

● **انفارکتوس نواحی مرزی**[2] (Watershed): عبارتست از مناطقی از انفارکتوس گوه‌ای شکل که در نواحی از مغز و نخاع که **بیشترین فاصله را با خونرسانی شریانی دارند،** رخ می‌دهد.

نکته : منطقهٔ مرزی **بین شریان‌های مغزی قدامی و میانی در نیمکره‌های مغز،** بیش از همه در معرض خطر قرار دارد. آسیب این ناحیه سبب **ایجاد نواری از نکروز برروی تحدب مخ،** چند سانتی‌متر خارج‌تر از شیار بین نیمکره‌ای[3] می‌شود.

نکته : انفارکتوس نواحی مرزی معمولاً **پس از وقایع هیپوتانسیو** دیده می‌شود.

▣ **ایسکمی مغزی موضعی:** انسداد شریانی مغز منجر به ایسکمی موضعی و در صورت تداوم، انفارکتوس بافت CNS تحت خونرسانی شرایین مربوطه می‌شود. اندازه، محل و شکل انفارکتوس و میزان بافت آسیب دیده بستگی به متغیرهای تعدیل‌کننده، خصوصاً **کفایت جریان خون جانبی** دارد. منبع اصلی جریان خون جانبی، **حلقهٔ ویلیس** است. **آناستوموزهای لپتومننژیال قشری** نیز در سطح مغز، تا حدی جریان‌های جانبی ایجاد می‌کنند. بیماری انسدادی عروقی که از شدت کافی جهت انفارکتوس مغز برخوردار باشد، می‌تواند به دو علت رخ دهد: **۱) ترومبوز درجا** (In situ thrombosis) و **۲) آمبولی از یک ناحیهٔ دوردست.**

نکته : **انفارکتوس‌های آمبولیک، در مجموع شایعترند.**

نکته : حوزهٔ خونرسانی **شریان مغزی میانی (شاخهٔ مستقیمی از کاروتید داخلی)**، بیش از همه دچار انفارکتوس آمبولیک می‌شود.

نکته : معمولاً آمبولی‌ها در محل **انشعاب عروق یا در نواحی تنگی قبلی لومن** گیر می‌افتند.

اکثریت انسدادهای ترومبوتیک که سبب انفارکتوس مغز می‌شوند مربوط به **آترواسکلروز** هستند. تنگی‌های آترواسکلروتیک می‌توانند سبب سوار شدن ترومبوز شوند که با **گسترش رو به جلو، تکه تکه شدن و آمبولی دیستال** همراه است.

می‌توان انفارکتوس‌ها را بر پایهٔ ظاهر میکروسکوپی و رادیولوژیک مربوطه به دو گروه بزرگ تقسیم کرد:

۱ ـ انفارکتوس‌های غیر هموراژیک که اگر سریع تشخیص داده شوند، با داروهای ترومبولیتیک قابل درمان هستند.

۲ ـ انفارکتوس‌های هموراژیک: استفاده از ترومبولیتیک‌ها در ضایعات هموراژیک همراه با **خونریزی‌های پتشیال متعدد و گاهاً متصل به هم** ممنوع است.

● **مورفولوژی:** ظاهر **ماکروسکوپی انفارکتوس غیرهموراژیک با گذشت** زمان تغییر می‌کند:

۱ ـ **۶ ساعت پس از آسیب برگشت‌ناپذیر،** تغییرات کمی قابل مشاهده است.

۲ ـ **۴۸ ساعت بعد،** بافت، رنگ پریده، نرم و متورم شده و اتصال کورتیکومدولاری غیرقابل تمایز می‌شود.

۳ ـ **۱۰-۲ روز بعد،** مغز، ژلاتینی و شکننده شده و مرز نامشخص قبلی بین بافت طبیعی و غیرطبیعی با بهبود ادم در بافت زندهٔ مجاور، **برجسته‌تر** می‌شود.

۴ ـ **۱۰ روز تا ۳ هفته بعد،** بافت منعقد شده و در نهایت **حفره‌ای پر از مایع** که توسط بافت خاکستری تیره مفروش شده، باقی می‌گذارد که به‌تدریج با حذف بافت مرده، **بزرگتر** می‌شود.

واکنش بافتی از نظر میکروسکوپی، توالی تشخیصی زیر را دنبال می‌کند:

۱ ـ **پس از ۱۲ ساعت اول، تغییر ایسکمیک نورونی و هر دو ادم سیتوتوکسیک و وازوژنیک** برجسته می‌شوند. ویژگی‌های معمول رنگ‌آمیزی ساختمان‌های مادهٔ سفید و خاکستری از بین می‌روند. سلول‌های اندوتلیال و گلیال خصوصاً **آستروسیت‌ها** متورم شده و **تجزیهٔ فیبرهای دارای میلین** آغاز می‌شود.

۲ ـ **تا ۴۸ ساعت بعد، مهاجرت تعدادی نوتروفیل** و به دنبال آن **سلول‌های فاگوسیتیک تک هسته‌ای** طی ۳-۲ هفتهٔ بعد رخ می‌دهد. ممکن است ماکروفاژهای حاوی اجزای حاصل از تجزیهٔ میلین یا خون برای ماهها یا سال‌ها در ضایعه باقی بمانند. با پیشرفت روند فاگوسیتوز و انعقاد، آستروسیت‌های حاشیهٔ ضایعه به‌صورت پیشرونده، بزرگ و تقسیم شده و شبکهٔ قابل‌توجهی از گسترش‌های پروتوپلاسمیک ایجاد می‌کنند.

۳ ـ **پس از چند ماه،** برجستگی قابل‌توجه هسته و سیتوپلاسم آستروسیت‌ها، پسرفت می‌کند. زواید آستروسیت‌ها در دیوارهٔ حفره، شبکه متراکمی متشکل از فیبرهای گلیال و مویرگ‌های جدید و تعداد کمی از فیبرهای بافت همبند دور عروقی ایجاد می‌کنند. در کورتکس مغز، مرز حفره از منتژ و فضای ساب‌آراکنویید توسط یک لایه بافت گلیوز مشخص می‌شود. **نرم‌شامه** (Pia) و **آراکنویید** درگیر نیستند و در روند بهبودی شرکت نمی‌کنند.

خونریزی داخل مغزی

خونریزی‌های محدود به مغز، **ثانویه به هیپرتانسیون یا دیگر انواع آسیب** دیوارهٔ عروق رخ می‌دهند. گاهی خونریزی‌ها از ضایعاتی چون مالفورماسیون شریانی وریدی، مالفورماسیون کاورنو یا یک تومور داخل پارانشیمی ناشی می‌شوند.

نکته : شایع‌ترین علت خونریزی‌های ساب آراکنویید، **آنوریسم‌ها** هستند و **مالفورماسیون‌های عروقی** از سایر علل آن می‌باشند.

نکته : خونریزی‌های مرتبط با سخت شامه (در فضای ساب دورال یا اپی‌دورال)، اغلب با **تروما** همراهند.

1- Karyorhexis

2- Border zone infarcts

3- Interhemispheric fissure

■ خونریزی‌های اولیه پارانشیمال مغز: خونریزی‌های داخل پارانشیمی خودبه‌خودی (غیرتروماتیک) در بالغین میانسال تا سالمند شایع‌ترند و حداکثر شیوع آن‌ها حوالی ۶۰ سالگی است و معمولاً به علت پارگی یک رگ کوچک داخل پارانشیمی ایجاد می‌گردند.

● خونریزی هیپرتانسیو: هیپرتانسیون شایع‌ترین علت زمینه‌ای است و خونریزی مغزی، عامل حدوداً ۱۵٪ موارد مرگ در مبتلایان به هیپرتانسیون مزمن می‌باشد. معمولاً خونریزی‌های داخل پارانشیمی هیپرتانسیون در مناطق زیر رخ می‌دهند: گانگلیون‌های بازال، تالاموس، پل مغزی و مخچه.

زمانی که خونریزی داخل مغزی، بخش وسیعی از مغز را درگیر نموده و به داخل سیستم بطنی گسترش یابد، می‌تواند از لحاظ بالینی مخرب باشد ولی در عین حال ممکن است مناطق کوچکی درگیر شوند و علامت بالینی نداشته باشد. طی چند هفته یا چند ماه، هماتوم تدریجاً بهبود می‌یابد و گاهی بهبودی بالینی قابل توجهی دارد.

● مورفولوژی: خونریزی‌ها به ۲ شکل ظاهر می‌شوند:

۱ـ حاد: که مشخصهٔ آن خروج خون از عروق و فشردگی پارانشیم مجاور می‌باشد.

۲ـ قدیمی: به‌صورت حفره‌ای تخریبی در مغز همراه با حاشیه‌ای از تغییر رنگ قهوه‌ای می‌باشد. در بررسی میکروسکوپی، ضایعات اولیه شامل یک لختهٔ خون مرکزی هستند که توسط حاشیه‌ای از بافت مغزی با تغییرات آنوکسیک نورونی و گلیال و همچنین ادم، احاطه شده‌اند.

در نهایت، ادم برطرف شده، ماکروفاژهای مملو از رنگدانه و لیپید (Pigment and lpid-laden) ظاهر گشته و تکثیر آستروسیت‌های واکنشی در محیط ضایعه قابل رویت می‌شود. پس از آن وقایع سلولی، همانند سیر انفارکتوس مغزی پیش می‌روند.

مثال: در مورد خونریزی اولیه در پارانشیم مغز کدام جمله صحیح است؟
(پرانترنی ـ اسفند ۸۳)

الف) معمولاً مناطق وسیع نکروز همراه خونریزی وجود دارد.
ب) به دنبال جذب هماتوم، کیست با دیواره فیبروتیک دیده می‌شود.
ج) شایع‌ترین محل خونریزی هسته‌های قاعده‌ای مغز می‌باشد.
د) فراوانترین علت آن پارگی آنوریسم ساکولار است.

پاسخ: ج

● آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی (CAA): در بیماری CAA، پپتیدهای آمیلوئیدوژن (مشابه آن‌هایی که در بیماری آلزایمر یافت می‌شوند)، در دیوارهٔ عروق کوچک تا متوسط مننژ و کورتکس رسوب می‌کنند که منجر به ضعف دیوارهٔ عروق و افزایش خطر خونریزی می‌شود. توزیع خونریزی‌های مرتبط با CAA با خونریزی‌های داخل پارانشیمی هیپرتانسیو متفاوت است زیرا CAA به عروق لپتومننژ و کورتکس محدود بوده و عروق مادهٔ سفید و ساختمان‌های عمقی مادهٔ خاکستری درگیر نمی‌شوند.

نکته: اغلب، خونریزی‌های مرتبط با CAA به علت درگیری کورتکس مخ، خونریزی‌های لوبار نامیده می‌شوند.

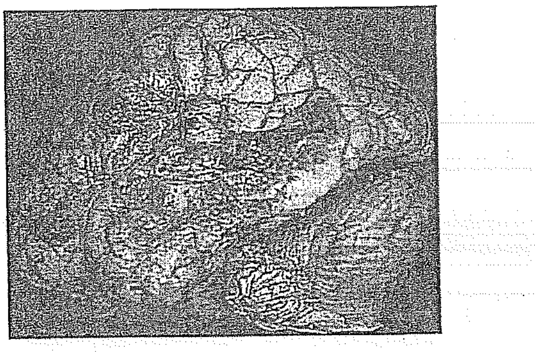
نکته: آمیلوئید دیواره‌های عروقی را می‌توان با رنگ‌آمیزی Congo Red شناسایی کرد. عروق مبتلا، سفت هستند و ظاهری شبیه لولهٔ سربی[1] دارند.

■ خونریزی ساب‌آراکنوئید و آنوریسم‌های ساکولار: علل خونریزی ساب‌آراکنوئید عبارتند از:

۱ـ پارگی آنوریسم ساکولار (Berry) (شایع‌ترین علت خونریزی ساب‌آراکنوئید بالینی قابل‌توجه)، ۲ـ مالفورماسیون عروقی، ۳ـ تروما (که معمولاً با سایر نشانه‌های آسیب همراه است)، ۴ـ پارگی یک خونریزی داخل مغزی به درون سیستم بطنی، ۵ـ اختلالات هماتولوژیک و ۶ـ تومورها

پارگی (Rupture) می‌تواند در هر زمانی رخ دهد ولی در حدود $\frac{1}{3}$ موارد با افزایش حاد فشار داخل مغزی مثلاً به هنگام زور زدن موقع دفع مدفوع یا ارگاسم جنسی همراه است. خون، تحت فشار شریانی به فضای ساب‌آراکنوئید وارد می‌شود و افراد دچار سردردی شدید و ناگهانی (که به‌طور کلاسیک به‌صورت «بدترین سردردی که تاکنون داشته‌ام» توصیف می‌شود) شده و به سرعت هوشیاری خود را از دست می‌دهند (شکل ۲-۱۴).

حدوداً ۵۰-۲۵٪ افراد به هنگام اولین پارگی فوت می‌کنند، هر چند آن‌هایی که زنده می‌مانند معمولاً بهبود یافته و طی چند دقیقه هوشیاری خود را بدست می‌آورند. خونریزی مجدد در کسانی که زنده مانده‌اند شایع است و معمولاً پیش‌بینی آن امکان‌پذیر نیست. با هر دوره خونریزی، پروگنوز بدتر می‌شود.



شکل ۲-۱۴. خونریزی ساب آراکنوئید

۱ـ حدود ۹۰٪ از آنوریسم‌های ساکولار در گردش خون قدامی نزدیک به نقاط انشعاب شرایین اصلی رخ می‌دهند. در ۳۰-۲۰٪ موارد، آنوریسم‌های متعدد دیده می‌شوند.

۲ـ هر چند گاهی آنوریسم‌ها را مادرزادی درنظر می‌گیرند، ولی هنگام تولد وجود ندارند و با گذشت زمان به علت نقایص زمینه‌ای مدیای عروق، ایجاد می‌شوند.

۳ـ خطر آنوریسم در موارد زیر افزایش می‌یابد: الف) اختلالات پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و ب) بیماری کلیهٔ پلی‌کیستیک اتوزومال غالب.

۴ـ در مجموع، میزان خونریزی آنوریسم‌ها، ۱/۳٪ در سال است. احتمال پارگی با افزایش سایز ضایعه افزایش می‌یابد به طوری که خطر پارگی آنوریسم‌های بزرگتر از ۱۰mm، حدوداً ۵۰٪ در سال است.

۵ـ در مرحلهٔ اولیه پس از خونریزی ساب‌آراکنوئید، خطر آسیب ایسکمیک ناشی از اسپاسم عروق درگیر، وجود دارد. در مرحلهٔ بهبودی، فیبروز مننژ و اسکار بوجود می‌آید که گاهی منجر به انسداد جریان CSF و همچنین اختلال در مسیرهای طبیعی بازجذب آن می‌شود.

● مورفولوژی: آنوریسم ساکولار پاره شده به‌صورت کیسه‌ای با دیوارهٔ نازک است که از جدار شریان بیرون زده. دیوارهٔ عضلانی و لامینا الاستیک داخلی درگردن آنوریسم، خاتمه یافته و در ساک آنوریسم وجود ندارند. ساک از انتیمای هیالینیزهٔ ضخیم ساخته شده است. ادوانتیس پوشاننده ساک در امتداد ادوانتیس شریان اصلی قرار دارد.

نکته: معمولاً پارگی در رأس (آپکس) ساک رخ می‌دهد و سبب ورود خون به فضای ساب‌آراکنوئید، مغز یا هر دو می‌شود.

انواع آنوریسم‌ها عبارتند از:

الف) ساکولار (شایع‌ترین نوع آنوریسم‌های داخل مغزی)، ب) آترواسکلروتیک (دوکی، خصوصاً در شریان بازیلار)، ج) مایکوتیک، د) تروماتیک و ه) آنوریسم‌های دیسکان.

سه مورد آخر و آنوریسم‌های ساکولار، در بیشتر مواقع در گردش خون قدامی یافت می‌شوند و معمولاً تظاهر آن‌ها به‌صورت انفارکتوس مغزی در نتیجهٔ انسداد عروقی است و کمتر به‌صورت خونریزی ساب‌آراکنوئید ظاهر می‌شوند.

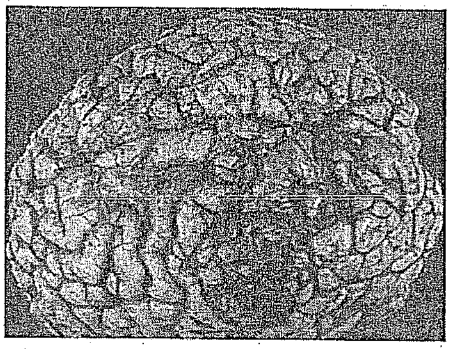
مثال: شایع‌ترین محل آنوریسم شریانی داخل جمجمه‌ای کدام است؟
(پرانترنی ـ مهر ۷۸)

الف) قسمت خلفی حلقه ویلیس	ب) قسمت طرفی حلقه ویلیس
ج) تنه شریانی میانی مغزی	د) قسمت قدامی حلقه ویلیس

پاسخ: د

■ مالفورماسیون‌های عروقی: مالفورماسیون‌های عروقی مغز بر پایه ماهیت غیرطبیعی عروق به ۴ گروه اصلی تقسیم می‌شوند: ۱ـ مالفورماسیون شریانی وریدی (AVM) که شایع‌ترین نوع است، ۲ـ آنژیوم‌های کاورنو، ۳ـ تلانژکتازی مویرگی و ۴ـ آنژیوم‌های وریدی.

1- Pipe-like



شکل ۳-۱۴. مالفورماسیون‌های عروقی مغز (AVM)

شیوع AVMها در مردان، دو برابر زنان است و معمولاً در سنین ۳۰-۱۰ سالگی، تشخیص داده می‌شوند و به‌صورت یک اختلال تشنجی یا خونریزی داخل مغزی و یا ساب‌آراکنوئید تظاهر می‌یابند.

نکته : AVMهای بزرگ دوران شیرخوارگی می‌توانند به علت شانت مستقیم خون از شریان‌ها به وریدها سبب نارسایی احتقانی قلب با برون‌ده بالا شوند.

نکته : خطرناکترین نوع مالفورماسیون عروقی، AVM می‌باشد که علت آن خطر خونریزی است.

● مورفولوژی

۱ ـ AVMها: عروق فضای ساب‌آراکنوئید گسترش یابنده به پارانشیم مغز را درگیر می‌کنند و یا منحصراً در داخل مغز رخ می‌دهند. نمای AVMها به‌صورت زیر است:

الف) از نظر ماکروسکوپی شبکهٔ درهم پیچیده‌ای از کانال‌های عروقی کرمی شکل دیده می‌شود (شکل ۳-۱۴).

ب) از نظر میکروسکوپی عروق خونی بزرگی که توسط بافت گلیوز جدا شده‌اند دیده می‌شوند و اغلب شواهدی از خونریزی قبلی وجود دارد.

۲ ـ همانژیوم‌های کاورنو: از کانال‌های عروقی متسع و شل و دیوارهٔ کلاژنی نازک تشکیل شده‌اند و فاقد بافت عصبی در فواصل عروق هستند (که وجه افتراق، آن‌ها از تلانژکتازی مویرگی است). محل‌های شایع آن عبارتند از: مخچه، پل (Pons) و مناطق ساب‌کورتیکال. این همانژیوم‌ها در غیاب شانت شریانی وریدی، جریان خون اندکی دارند. اغلب، کانون‌هایی از خونریزی، انفارکتوس و کلسیفیکاسیون، عروق غیرطبیعی را احاطه می‌کنند.

۳ ـ تلانژکتازی‌های مویرگی: عبارتند از کانون‌های میکروسکوپیک از کانال‌های عروقی متسع با دیوارهٔ نازک که توسط پارانشیم مغزی نسبتاً طبیعی از هم جدا شده و به‌طور شایع در پل (Pons) دیده می‌شوند.

۴ ـ آنژیوم‌های وریدی (واریس‌ها): شامل مجموعه‌ای از کانال‌های وریدی متسع می‌باشد.

در دو مالفورماسیون عروقی آخر، خونریزی یا ایجاد علامت، نامحتمل است و عموماً به‌صورت ضایعات اتفاقی کشف می‌شوند.

● بیماری هیپرتانسیو عروق مغز: مهمترین اثرات هیپرتانسیون بر مغز عبارتند از: خونریزی هیپرتانسیو شدید داخل مغزی، انفارکتوس لاکونار، خونریزی‌های نقطه‌ای (Slit) و انسفالوپاتی هیپرتانسیو.

هیپرتانسیون، شریانهای نفوذی عمقی و شریانچه‌های خون‌رساننده به گانگلیون‌های بازال، مادهٔ سفید نیمکره‌های مغز و ساقهٔ مغز را مبتلا می‌سازد. هیپرتانسیون سبب تغییرات متعددی شامل اسکلروز هیالن آرتریولار در آرتریول‌ها می‌شود. دیواره‌های هیالینیزهٔ آرتریول‌ها، ضعیف‌تر از عروق طبیعی هستند و بیشتر مستعد پارگی می‌باشند.

نکته : هیپرتانسیون مزمن با آنوریسم‌های کوچکی به نام میکروآنوریسم‌های شارکو ـ بوخارد[1] همراه است که ممکن است پاره شوند.

● انفارکت‌های لاکونار: یکی از پیامدهای بالینی و پاتولوژیک مهم اسکلروز آرتریولی هستند. این انفارکت‌های حفره‌ای کوچک تنها چند میلی‌متر، پهنا دارند. محل‌های شایع آن عبارتند از: بخش عمقی مادهٔ خاکستری (گانگلیون‌های بازال و تالاموس)، کپسول داخلی، بخش عمقی مادهٔ سفید و پل.

انفارکت‌های لاکونار به‌صورت حفراتی هستند که دارای ماکروفاژهای پر از لیپید به‌صورت پراکنده و گلیوز حاشیه‌ای می‌باشند. لاکون‌ها (حفرات) بر حسب محلشان در CNS می‌توانند بی‌علامت باشند یا سبب نقایص نورولوژیک برجسته شوند.

به علاوه هیپرتانسیون سبب افزایش پارگی عروق نفوذی کوچک و خونریزی‌های نقطه‌ای می‌شود. باگذشت زمان، این خونریزی‌ها باز جذب شده و حفرات شکاف مانندی را (Slit hemorrhage) بر جای می‌گذارند که توسط تغییر رنگ قهوه‌ای احاطه شده است.

● انسفالوپاتی هیپرتانسیو حاد: یک سندرم بالینی ـ پاتولوژیک است که با اختلال عملکرد منتشر مغز شامل سردرد، گیجی، استفراغ و تشنج شناخته شده و گاهی منجر به کوما می‌شود. از آنجا که معمولاً این سندرم خود به خود بهبود نمی‌یابد، نیاز به مراحل سریع درمانی جهت کاهش فشار افزایش یافتهٔ داخل مغزی می‌باشد. در بررسی‌های پس از مرگ، مغز ادماتو بوده و فتق ترانس تنتوریال یا تونسیلار می‌تواند وجود داشته یا نداشته باشد. در مطالعهٔ میکروسکوپی ممکن است پتشی و نکروز فیبرینوئید آرتریول‌ها در مادهٔ سفید و خاکستری دیده شود.

● واسکولیت: طیفی از فرآیندهای التهابی درگیر کنندهٔ عروق خونی می‌توانند منجر به گرفتاری لومن و انفارکتوس مغزی شوند. آنژئیت اولیهٔ CNS، اختلالی التهابی است که بسیاری از عروق کوچک تا متوسط پارانشیم و ساب‌آراکنوئید را درگیر نموده و با التهاب مزمن، سلول‌های غول‌آسای (giant) چند هسته‌ای و تخریب دیوارهٔ عروق شناخته می‌شود. مبتلایان، با تصویر بالینی انسفالوپاتی منتشر تظاهر یافته و اغلب اختلال عملکرد شناختی دارند. درمان با استروئید و سرکوب‌کننده‌های ایمنی سبب بهبودی می‌شود.

تروما به CNS

تروما به مغز و نخاع، یکی از علل مهم مرگ و ناتوانی است. پیامد آسیب، به شدت و محل آن وابسته است به طوری که آسیب چند سانتی‌متر مربع از مغز، در لوب فرونتال بدون علامت است، در نخاع سبب ناتوانی شدید می‌شود و در ساقهٔ مغز کشنده است.

● صدمات پارانشیمی تروماتیک: این آسیب‌ها به انواع زیر تقسیم می‌شوند:

۱ ـ کوفتگی (Contusion): مستعدترین مناطق به این نوع آسیب، سطح ژیروس‌ها (شکنج‌ها) هستند و کورتکس مغزی که در امتداد سولکوس‌ها (شیارها) قرار می‌گیرد، در معرض کمترین خطر قرار دارد. شایع‌ترین مناطق کوفتگی عبارتند از:

الف) مکان‌هایی که بیشتر در معرض آسیب مستقیم هستند.

ب) مناطقی از مغز که سطوح سخت و نامنظم جمجمه را می‌پوشانند، مانند لوب‌های فرونتال در امتداد شکنج اربیتال و لوب‌های تمپورال.

هنگامی که جسمی به سر برخورد می‌کند، آسیب حاصله می‌تواند به دو صورت ظاهر شود که هر دو نوع این ضایعات از نوع کوفتگی (کنتوزیون) بوده و تظاهرات میکروسکوپی و ماکروسکوپی قابل مقایسه دارند و عبارتند از:

الف) آسیب در محل تروما (Coup injury): ناشی از برخورد مغز با جمجمه در سمت تروما می‌باشد.

ب) آسیب در محل مخالف تروما (Contercop injing): از برخورد مغز با جمجمه در سمت مقابل تروما ناشی می‌شود.

نکته : پارگی یا لاسراسیون در نتیجه نفوذ یک جسم پرتاب‌شونده مانند گلوله و یا بخش شکسته شده جمجمه رخ می‌دهد و شامل پارگی بافت، از هم گسیختگی عروق، خونریزی و آسیب در امتداد خط ضربه می‌باشد.

۲ ـ آسیب آکسونی منتشر: به‌صورت تورم آکسونی گسترده ولی اغلب نامتقارن است که در معرض چند ساعت پس از تروما رخ داده و ممکن است برای

1- Charcot-Bouchard microaneurysm

مدت طولانی‌تری باقی بماند و با رنگ‌آمیزی نقره و یا ایمونوهیستوشیمی برای پروتئین‌های داخل آکسونی به خوبی نشان داده می‌شود.

نکته: به‌نظر می‌رسد در ۵۰٪ بیمارانی که حتی در غیاب کوفتگی مغز، در فاصلهٔ کوتاهی پس از تروما به کوما می‌روند، صدمهٔ مادهٔ سفید و آسیب آکسونی منتشر رخ داده باشد.

نکته: هر چند ممکن است این تغییرات منتشر باشند، ضایعات اغلب در نزدیکی زوایای بطن‌های طرفی و ساقهٔ مغز یافت می‌شوند.

۳ ـ تکان مغزی (Concussion): به تغییر برگشت‌پذیر هوشیاری در نتیجهٔ ترومای سر در غیاب کوفتگی گفته می‌شود. هر چند بهبودی نورولوژیک، کامل است ولی فراموشی نسبت به واقعه باقی می‌ماند. پاتوژنز از بین رفتن ناگهانی عملکرد عصبی، نامعلوم است.

● **مورفولوژی:** کوفتگی‌ها، در سطح مقطع، گوه‌ای شکل هستند به طوریکه قاعده آنها در سطح و مرکز آن‌ها به سمت آسیب می‌باشد و تظاهر هیستولوژیک آن‌ها به نوع تروما بستگی ندارد. در مراحل اولیه، ادم و خونریزی وجود دارد. طی چند ساعت بعد، خون از عروق بافت درگیر خارج شده و در پهنای کورتکس مغز و در داخل مادهٔ سفید و فضاهای ساب‌آراکنوئید قرار می‌گیرد.

نکته: هر چند اثرات عملکردی زودتر دیده می‌شوند، ۲۴ ساعت وقت برای ظهور شواهد مورفولوژیک آسیب در صدمه سلولی نورون‌ها (پیکنوز هسته، ائوزینوفیلی سیتوپلاسم و تخریب سلول) لازم است.

نکته: برخلاف ضایعات ایسکمیک که در آن‌ها لایهٔ سطحی کورتکس ممکن است حفظ و یا گلیوز شود، تروما، لایه‌های سطحی را بیشتر درگیر می‌کند.

تظاهر ماکروسکوپی تشخیصی ضایعات تروماتیک قدیمی به‌صورت لکه‌های فرو رفته و منقبض به رنگ زرد و قهوه‌ای هستند که در ستیغ ژیروس‌ها دیده می‌شوند. مناطق هموراژیک بزرگتر در ترومای مغز منجر به ایجاد ضایعات حفره‌ای بزرگتر می‌شوند که ممکن است شبیه انفارکتوس‌های قدیمی باشند. در مناطق کوفتگی‌های قدیمی، گلیوز و ماکروفاژهای غنی از هموسیدرین، برجسته هستند.

■ **صدمات عروقی تروماتیک:** آسیب عروقی در ترومای CNS شایع است و در نتیجهٔ ترومای مستقیم و از هم گسیختگی دیوارهٔ عروق حاصل شده و منجر به خونریزی می‌شود. خونریزی‌های ساب‌آراکنویید و داخل پارانشیمی، اغلب در محل کوفتگی و پارگی‌ها رخ می‌دهند.

■ **هماتوم اپی‌دورال:** در حالت طبیعی، سخت شامه (Dura) محکم به دیوارهٔ داخلی جمجمه چسبیده و با پریوست آمیخته می‌شود. با پارگی یک رگ، تجمع خون تحت فشار شریانی، می‌تواند سخت شامه را از سطح داخلی جمجمه جدا کند. هماتوم در حال گسترش، یک لبهٔ داخلی نرم دارد که به سطح مغز فشار وارد می‌کند.

نکته: از نظر بالینی ممکن است بیماران به مدت چند ساعت از لحظهٔ تروما تا شروع نشانه‌های نورولوژیک، هوشیار (Lucid) باشند.

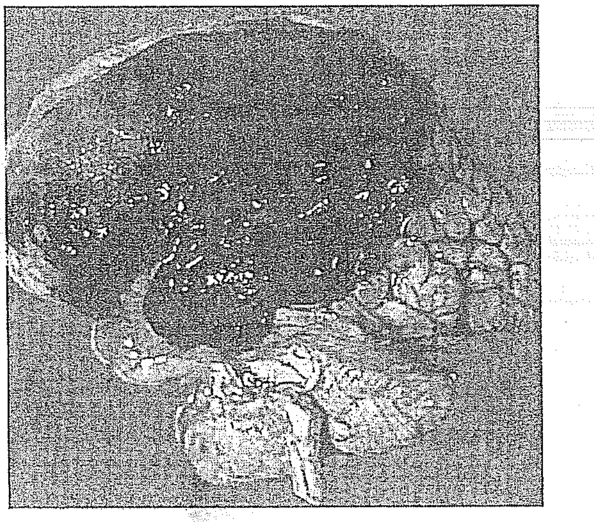
نکته: هماتوم اپیدورال می‌تواند به سرعت گسترش یابد و از اورژانس‌های جراحی اعصاب است که نیاز به درناژ سریع دارد.

■ **هماتوم ساب‌دورال:** حرکت سریع مغز در تروما می‌تواند وریدهای پل زننده (Bridging veins) را پاره کند. این عروق بسیار مستعد پارگی هستند و پارگی آنها منجر به خونریزی در فضای ساب‌دورال می‌شود. هماتوم ساب‌دورال در ۲ محدودهٔ سنی شایع‌تر است:

۱ ـ **سالمندان:** این افراد حتی پس از ترومای نسبتاً خفیف، به علت آتروفی مغز و تحت کشش قرار گرفتن وریدهای پل زننده و همچنین وجود فضای اضافی جهت حرکت مغز، در معرض خطر بیشتری قرار دارند.

۲ ـ **شیرخواران:** زیرا در این موارد، عروق پل زننده دیوارهٔ نازکی دارند.

در اغلب مواقع هماتوم‌های ساب‌دورال، در ۴۸ ساعت اول پس از تروما، علامتدار می‌شوند و در نواحی جانبی نیمکره‌های مغز شایع‌ترند. در ۱۰٪ موارد به‌صورت دوطرفه رخ می‌دهند. نشانه‌های نورولوژیک، ناشی از فشار وارده به مغز مجاور هستند که ممکن است کانونی باشند ولی در اغلب مواقع، تظاهرات بالینی غیرکانونی بوده و شامل سردرد یا گیجی می‌باشند. ممکن است با گذشت زمان، وضعیت نورولوژیک تدریجاً بدتر شود که این روند به آهستگی رخ داده و بروز آن به‌صورت حاد نادر است (شکل ۴-۱۴).



شکل ۴-۱۴. هماتوم ساب دورال

● **مورفولوژی:** هماتوم ساب‌دورال حاد در بررسی میکروسکوپی به‌صورت تجمعی از خون تازهٔ لخته شده در مقابل سطح محدب مغز، بدون گسترش به عمق سولکوس‌ها، دیده می‌شود. مغز زیرین، صاف شده و فضای ساب‌آراکنویید اغلب شفاف است. معمولاً خونریزی وریدی، خودمحدود شونده می‌باشد. هماتوم با گذشت زمان تجزیه و ارگانیزه می‌شود. ارگانیزه شدن هماتوم ساب‌دورال شامل مراحل زیر می‌باشد:

۱ ـ **بعد از یک هفته:** لیز لخته

۲ ـ **۲ هفته بعد:** رشد فیبروبلاست‌ها از فضای سخت شامه به داخل هماتوم

۳ ـ **۳-۱ ماه بعد:** تشکیل زودرس بافت همبندی هیالینیزه

نکته: با کامل شدن بافت گرانولاسیون، ضایعه جمع شده و درنهایت تنها یک لایهٔ نازک از بافت همبندی واکنشی باقی می‌ماند (غشاهای ساب‌دورال).

نکته: خونریزی مجدد در هماتوم‌های ساب‌دورال شایع است (هماتوم‌های ساب‌دورال مزمن)، که احتمالاً به دلیل نازکی دیوارهٔ عروق بافت گرانولاسیون می‌باشد.

مالفورماسیون‌های مادرزادی و آسیب مغزی پری‌ناتال

■ **نقایص لولهٔ عصبی (NTDs):** تشکیل لولهٔ عصبی در مراحل اولیهٔ تکامل مغز روی می‌دهد که محوطهٔ داخل آن به سیستم بطنی و دیواره‌های آن به مغز و نخاع تبدیل خواهد شد. بسته نشدن بخشی از لولهٔ عصبی یا باز شدن مجدد آن پس از بسته شدن موفق، منجر به ایجاد یکی از انواع مالفورماسیون‌ها خواهد شد.

نقایص لولهٔ عصبی درمجموع، شایع‌ترین مالفورماسیون‌های CNS هستند. کمبود فولات در اولین هفته‌های حاملگی، یک ریسک فاکتور است. مصرف ویتامین‌ها در دورهٔ پره‌ناتال تا حدی این خطر را کاهش می‌دهد. ترکیب سونوگرافی و غربالگری سرم مادر از نظر افزایش α-فیتوپروتئین، میزان تشخیص زودرس NTDs را افزایش داده است. خطر وقوع مجدد NTD در حاملگی‌های بعدی، ۵-۴٪ است.

نکته: شایع‌ترین NTDها در نخاع رخ می‌دهند و طیف آنها از یک نقص استخوانی بدون علامت (اسپینا بیفیدای پنهان) تا مالفورماسیون شدید به صورت یک قطعهٔ نخاعی مسطح و سازمان نیافته همراه با یک کیسهٔ مننژیال بیرون‌زده، متغیر است.

● **میلومننگوسل:** به بیرون‌زدگی بافت CNS از طریق نقصی در ستون مهره‌ای گفته می‌شود. شایع‌ترین محل آن، ناحیهٔ لومبوساکرال است، بیماران

دارای نقایص حسی و حرکتی در اندام‌های تحتانی هستند و مشکلاتی در کنترل ادرار و مدفوع دارند. این علایم ناشی از غیرطبیعی بودن نخاع ناحیه هستند و اغلب همراه با آن عفونت در اثر نازکی پوست یا ضایعه زخمی بر روی آن دیده می‌شود.

● **آننسفالی**: مالفورماسیون انتهای قدامی لولهٔ عصبی به‌صورت **فقدان مغز و بخش فوقانی جمجمه** می‌باشد. آنسفالوسل، دیورتیکولی از بافت CNS مالفورمه است که از نقص جمجمه به بیرون گسترش می‌یابد.

نکته : در اغلب مواقع آنسفالوسل در ناحیهٔ **اکسی‌پیتال یا حفرهٔ خلفی** دیده می‌شود و در صورتی که قدامی باشد، بافت مغز می‌تواند **به درون سینوس‌ها** گسترش یابد.

■ **مالفورماسیون‌های مغز قدامی (Forebrain)**: شامل انواع زیر می‌باشند:

● **اندازهٔ غیرطبیعی مغز**: که خود شامل مگالنسفالی (بزرگی غیرطبیعی مغز) و میکرونسفالی (کوچکی غیرطبیعی مغز)، می‌باشد. میکرونسفالی به علل زیر رخ می‌دهد: **۱) اختلالات کروموزومی، ۲) سندرم جنین الکلی و ۳) عفونت HIV-1 اکتسابی در رحم**. تمامی علل آن **با کاهش تعداد نورون‌های کورتکس مغز** همراهند.

● **اختلالات گیروس‌ها**: اختلال در مهاجرت و تمایز طبیعی نورون‌ها در طی تکامل، منجر به اختلال در ایجاد گیروس‌های طبیعی و ساختمان ۶ لایه‌ای نئوکورتکس می‌شود. انواع اختلالات گیروس‌ها عبارتند از:

۱ ـ **لیزنسفالی (فقدان گیروس)**: لیزنسفالی و یا در موارد درگیری لکه‌ای (Patchy) پکی‌گیری (Pachygyria)، با فقدان تشکیل طبیعی گیروس‌ها شناخته می‌شود و **سطح مغز در آن‌ها صاف است**. کورتکس به‌طور غیرطبیعی، ضخیم شده و معمولاً ۴ لایه است.

۲ ـ **پلی‌میکروگیری (Polymicrogyria)**: به صورت **افزایش تعداد گیروس‌های نامنظمی** است که سبب می‌شوند سطح مغز ناهموار شده و **نمایی شبیه سنگ‌فرش**[1] داشته باشد. **این تغییرات می‌توانند موضعی یا منتشر باشند.**

● **هولوپروزنسفالی (Holoprosencephaly)**: به اختلال در شکل‌گیری طبیعی خط وسط گفته می‌شود. ممکن است در انواع خفیف آن، تنها بولب‌های بویایی و ساختمان‌های مرتبط با آن‌ها وجود نداشته باشند (Arrhinencephaly). **در انواع شدید، مغز به نیمکره‌ها و لوب‌ها تقسیم نمی‌شود.**

نکته : انواع شدید ممکن است با نقایص خط وسط صورت مانند **سیکلوپی** همراه باشند.

نکته : **چندین نقص تک ژنی** شامل موتاسیون‌هایی در Sonic hedgehog با هولوپروزنسفالی در ارتباطند.

■ **آنومالی‌های حفره خلفی**: شایع‌ترین مالفورماسیون‌های این ناحیه از مغز به صورت **جابجایی یا فقدان مخچه** روی می‌دهند. به‌طور معمول این اختلالات با هیدروسفالی همراهند.

● **مالفورماسیون آرنولد ـ کیاری**: به‌صورت **کوچکی حفرهٔ خلفی و بدشکلی خط وسط مخچه** همراه با گسترش رو به پایین ورمیس از طریق سوراخ مگنوم می‌باشد. معمولاً هیدروسفالی و میلومننگوسل لومبار نیز وجود دارند. در نوع I، تونسیل‌های پایینی مخچه از طریق سوراخ مگنوم در **قاعدهٔ جمجمه**، به خارج گسترش می‌یابند. این وضعیت منجر به **انسداد جریان CSF و فشردگی مدولا** می‌شود که علایمی چون **سردرد یا نقایص مربوط به اعصاب جمجمه‌ای** را ایجاد خواهد نمود. افزایش دادن فضا برای بافت از طریق **جراحی اعصاب** می‌تواند علائم را بهبود بخشد.

● **مالفورماسیون دندی ـ واکر (Dandy - Walker)**: در این مالفورماسیون برخلاف آرنولد کیاری، **حفرهٔ خلفی از حد طبیعی بزرگتر است.** ورمیس مخچه، وجود ندارد و یا به‌صورت ابتدایی است و به جای آن **کیست بزرگی در خط وسط** قرار دارد که توسط **اپاندیم** پوشیده شده و سطح خارجی آن در امتداد **نرم‌شامه** قرار می‌گیرد.

نکته : **دیس‌پلازی هسته‌های ساقهٔ مغز** به‌طور شایع در این مالفورماسیون دیده می‌شوند.

■ **اختلالات نخاعی**

۱ ـ **هیدرومیلی (Hydromyelia)**: که به‌صورت گسترش منقطع یا متلاقی لایه اپاندیمی کانال مرکزی نخاع می‌باشد.

۲ ـ **سیرنگومیلی (Syrinx)**: به صورت **تشکیل حفره‌ای شکاف مانند و پر از مایع در بخش داخلی نخاع** روی می‌دهد. بعلاوه ممکن است سیرنگومیلی (سیرنکس) در طی زندگی، ثانویه به تغییرات جریان CSF توسط تومور یا تروما رخ دهد. این ضایعات با تخریب مادهٔ خاکستری و سفید مجاور همراهند و توسط شبکهٔ **متراکمی از گلیوز واکنشی** احاطه می‌شوند.

نکته : **نخاع گردنی**، شایع‌ترین محل گرفتاری است.

■ **فلج مغزی (Cerebral palsy)**: عبارت است از **نقایص حرکتی نورولوژیک غیرپیشرونده** که با ویژگی‌های زیر شناخته می‌شود: **۱) اسپاستیسیته، ۲) دیس‌تونی، ۳) آتاکسی / آتتوز و ۴) پارزی.** این علایم مربوط به آسیب مغز در **دوره‌های پره‌ناتال و پری ناتال** هستند. ممکن است این علایم و نشانه‌ها در هنگام تولد بارز نباشند و بعداً **در طی روند تکاملی** خود را نشان دهند. دو گروه عمده از آسیب‌ها در دوره پری‌ناتال شامل **خونریزی و انفارکتوس** می‌باشند.

۱ ـ **خونریزی**: شیرخواران نارس، در معرض خطر افزایش یافتهٔ **خونریزی داخل پارانشیمی در ماتریکس ژرمینال**، نزدیک به محل اتصال تالاموس و هستهٔ دمی هستند. ممکن است خونریزی‌ها به داخل سیستم بطنی و سپس فضای ساب‌آراکنوئید گسترش یابند و گاهی نیز منجر به **هیدروسفالی** می‌شوند.

۲ ـ **انفارکتوس**: انفارکتوس می‌تواند در **مادهٔ سفید دور بطنی سوپراتنتوریال (لوکومالاسی دور بطنی)**، به خصوص در **بچه‌های نارس** رخ دهد. بقایای این انفارکتوس‌ها، **پلاک‌هایی زرد گچی** شامل **مناطق مجزایی از نکروز مادهٔ سفید و مینرالیزاسیون** هستند.

نکته : زمانی که انفارکتوس از **شدت کافی** جهت درگیری مادهٔ سفید و خاکستری برخوردار باشد، سبب ایجاد **ضایعات کیستیک بزرگ در نیمکره‌ها** خواهد شد که به این حالت، **انسفالوپاتی مولتی‌کیستیک** می‌گویند.

عفونت‌های سیستم عصبی

■ **عفونت‌های اپیدورال و ساب‌دورال**: معمولاً فضاهای اپیدورال و ساب‌دورال در نتیجهٔ **انتشار موضعی مستقیم**، دچار عفونت‌های باکتریایی و قارچی می‌شوند.

۱ ـ **آبسه‌های اپیدورال**، به‌طور شایع با **استئومیلیت** در نتیجهٔ کانون عفونی مجاور مانند سینوزیت یا پروسه‌های جراحی، مرتبط هستند. آبسه‌های فضای اپیدورال نخاع می‌توانند سبب **فشردگی نخاع و ایجاد اورژانس جراحی اعصاب** شوند.

۲ ـ **آمپیم ساب‌دورال**: در نتیجهٔ گسترش عفونت‌های جمجمه یا سینوس‌های هوایی به فضای ساب‌دورال، ایجاد می‌شود. فضاهای آراکنوئید و ساب‌آراکنوئید زیرین اغلب درگیر نمی‌شوند ولی **آمپیم ساب‌دورال بزرگ** می‌تواند **اثر فشاری** ایجاد کند. بعلاوه ممکن است در وریدهای پل زننده که از فضای ساب‌دورال عبور می‌کنند، **ترومبوفلبیت** رخ دهد که منجر به **انسداد وریدی و انفارکتوس مغز** خواهد شد.

بیشتر بیماران **تب، سردرد و سفتی گردن** دارند و در صورت عدم درمان دچار **نشانه‌های نورولوژیک کانونی، لتارژی و کوما** می‌شوند. با **درمان (شامل درناژ جراحی)**، بهبودی آمپیم از سمت سخت‌شامه صورت می‌گیرد و در صورت کامل بودن، ممکن است تنها یافتهٔ باقی مانده، **یک سخت شامهٔ ضخیم** باشد. بهبودی کامل با درمان صحیح، معمول است.

■ **مننژیت چرکی حاد (مننژیت باکتریال)**: در حالی که طیف گسترده‌ای از باکتری‌ها قادر به ایجاد مننژیت چرکی حاد می‌باشند، بین سن بیمار و ارگانیسم‌های محتمل ارتباط وجود دارد.

۱ـ **شیرخواران**: ارگانیسم‌های شایع عبارتند از: **اشرشیاکلی و استرپتوکوک گروه B**.

۲ـ **سالمندان**: **استرپتوکوک پنومونیه و لیستریا مونوسیتوژن** شایع‌ترند.

1- Cobble-stone-like

۳ـ دورهٔ نوجوانی و بالغین جوان: نیسریا مننژیتیدیس، شایع‌ترین پاتوژن است.

◉ علایم بالینی: صرف‌نظر از نوع ارگانیسم، معمولاً بیماران نشانه‌های سیستمیک عفونت را علاوه بر شواهد بالینی تحریک مننژ و اختلالات نورولوژیک (شامل سردرد، فتوفوبی، تحریک‌پذیری، کاهش هوشیاری و سفتی گردن) نشان می‌دهند.

خصوصیات LP شامل افزایش فشار، نوتروفیل‌های فراوان، افزایش پروتئین و کاهش قند می‌باشند. باکتری‌ها را می‌توان در اسمیر مشاهده کرد و یا کشت داد. مننژیت چرکی در صورت عدم درمان می‌تواند کشنده باشد، هر چند داروهای ضدمیکروبی مؤثر، مرگ ومیر را به میزان قابل‌توجهی کاهش داده‌اند.

◉ مورفولوژی: در مننژیت حاد، اگزودا در نرم‌شامه روی سطح مغز، آشکار است. عروق مننژیال برجسته‌اند. در مناطقی که بیشترین تجمع وجود دارد، چرک در مسیر عروق خونی در سطح مغز گسترش می‌یابد. در مننژیت فولمینانت، سلول‌های التهابی به دیوارهٔ وریدهای مننژ انفیلتراسیون یافته و ممکن است به خود مغز، گسترش یابند (سربریت کانونی) و یا با گسترش التهاب به بطن‌ها، ونتریکولیت رخ دهد.

در بررسی میکروسکوپی در موارد درگیری شدید، نوتروفیل‌ها تمام فضای ساب‌آراکنویید را پر می‌کنند و در موارد درگیری خفیف‌تر، نوتروفیل‌ها در اطراف عروق خونی لپتومننژ، حضور بیشتری دارند. در مننژیت درمان شده، شماری از ارگانیسم‌های عامل در رنگ‌آمیزی گرم قابل مشاهده هستند.

نکته: ممکن است مننژیت باکتریال با آبسه‌های مغز، همراه باشد.

نکته: فلبیت می‌تواند منجر به انسداد وریدی و انفارکتوس هموراژیک مغز شود.

▣ مننژیت آسپتیک (مننژیت ویروسی): مننژیت آسپتیک، یک نامگذاری اشتباه است. این عبارت بالینی حاکی از یک بیماری با ویژگی‌های زیر می‌باشد:
۱) تحریک مننژ، ۲) تب، ۳) تغییرات سطح هوشیاری، ۴) بروز نسبتاً حاد، ۵) فقدان ارگانیسم‌های قابل شناسایی، ۶) سیر خفیف‌تر از مننژیت چرکی، ۷) معمولاً خود محدودشونده (اغلب به‌صورت علامتی درمان می‌شود).

ویژگی‌های CSF به صورت افزایش تعداد لنفوسیت‌ها (پلئوسیتوز)، افزایش متوسط پروتئین و سطح طبیعی گلوکز (تقریباً همیشه) می‌باشند.

نکته: در حدود ۷۰٪ موارد، نهایتاً یک پاتوژن یافت می‌شود که شایع‌ترین آنها، انتروویروس است.

ویژگی‌های میکروسکوپی تشخیصی به جز تورم مغز در برخی موارد، وجود ندارد. در بررسی میکروسکوپی یا یافته غیرطبیعی دیده نمی‌شود و یا انفیلتراسیون خفیف تا متوسط لپتومننژ توسط لنفوسیت‌ها وجود دارد.

▣ مننژیت سلی: مننژیت سلی معمولاً با علایم زیر تظاهر می‌یابد: ۱) سردرد، ۲) بی‌حالی، ۳) گیجی و ۴) استفراغ. ویژگی‌های CSF عبارتند از:

۱ ـ افزایش متوسط سلول‌های CSF (پلئوسیتوز) که حاوی سلول‌های تک هسته‌ای یا ترکیبی از تک هسته‌ای و چند هسته‌ای می‌باشد.

۲ ـ افزایش سطح پروتئین (اغلب بسیار زیاد)

۳ ـ سطح گلوکز طبیعی است و یا به میزان متوسط کاهش می‌یابد.

نکته: عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌تواند منجر به ایجاد یک تودهٔ داخل پارانشیمی با حدود مشخص (توبرکلوما) شود که گاهی در همراهی با مننژیت دیده می‌شود.

نکته: مننژیت سلی مزمن، یکی از علل فیبروز آراکنویید است که می‌تواند منجر به هیدروسفالی شود.

◉ مورفولوژی: فضای ساب‌آراکنویید حاوی اگزودای ژلاتینی یا فیبری است که به‌طور شایع در قاعدهٔ مغز دیده می‌شود، سیسترن‌ها را محو نموده و اعصاب جمجمه‌ای را می‌پوشاند. ممکن است گرانول‌های سفید پراکنده‌ای در سطح لپتومننژ دیده شوند. ممکن است در شریان‌های عبوری از فضای ساب‌آراکنویید، اندآرتریت ابلیتراتیو همراه با انفیلتراسیون‌های دیواره و ضخامت قابل‌توجه انتیما دیده شود. عفونت می‌تواند از طریق CSF به شبکهٔ کروئید و سطح اپاندیم، گسترش یابد.

در بررسی میکروسکوپی، ترکیبی از لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها و ماکروفاژها وجود دارند. در موارد Florid، گرانولوم‌هایی با نکروز پنیری و سلول‌های غول‌آسا (مشابه ضایعات توبرکلوز در سایرنقاط بدن) دیده می‌شوند. یافته‌های مشابهی در توبرکلوماهای داخل مغزی وجود دارند.

▣ نوروسیفیلیس: نوروسیفیلیس، مرحلهٔ ثالثیهٔ سیفیلیس است که تنها در ۱۰٪ از مبتلایان به عفونت درمان نشده رخ می‌دهد. یکی از تظاهرات اصلی آن، نوع مننژی است که نوروسیفیلیس مننگوواسکولار نامیده می‌شود. همانند سایر عفونت‌های مزمن، در این بیماری نیز ممکن است پارانشیم درگیر شود.

۱ ـ نوروسیفلیس، در نتیجهٔ تهاجم ترپونماپالیدوم به مغز ایجاد می‌شود و به صورت از دست رفتن آهسته ولی پیشروندهٔ عملکردهای ذهنی و فیزیکی همراه با تغییرات خلق (شامل پندار غلط خودبزرگ بینی[1]) می‌باشد و به دمانس شدید ختم می‌شود.

۲ ـ تابس دورسالیس، نوع دیگری از نوروسیفیلیس است که در نتیجهٔ آسیب اعصاب حسی در ریشه‌های خلفی، روی می‌دهد و مشکلات زیر را بوجود می‌آورد:

الف) اختلال در حس وضعیت مفصل و آتاکسی ناشی از آن (آتاکسی لوکوموتور[2])
ب) از بین رفتن حس درد و در نتیجه آسیب پوست و مفصل (مفاصل شارکو[3])
ج) سایر اختلالات حسی به خصوص «دردهای برق‌آسا[4]» تشخیصی هستند.
د) از بین رفتن رفلکس‌های تاندونی عمقی

مبتلایان به عفونت HIV در معرض خطر بیشتری برای نوروسیفیلیس هستند و سرعت پیشرفت و شدت بیماری در آن‌ها بیشتر است.

◉ مورفولوژی

۱ ـ نوروسیفیلیس مننگوواسکولار: یک مننژیت مزمن است که معمولاً قاعدهٔ مغز و گاهی تحدب نیمکره‌های مغز و لپتومننژ نخاعی را درگیر می‌کند. همانند مننژیت توبرکلوز، ممکن است در اینجا هم اندآرتریت ابلیتراتیو وجود داشته باشد ولی واکنش التهابی دور عروقی آن متفاوت بوده و غنی از پلاسماسل و لنفوسیت می‌باشد. گومای مغزی (ضایعات توده‌ای غنی از پلاسماسل) نیز در مننژ بوجود می‌آید که به مغز گسترش می‌یابد.

۲ ـ نوروسیفیلیس فلجی[5]: در نوروسیفیلیس فلجی، آسیب پارانشیمی خصوصاً در لوب فرونتال وجود دارد که با از بین رفتن نورون‌ها همراه با تکثیر میکروگلی‌ها (سلول‌های استوانه‌ای)[6] و گلیوز مشخص می‌شود. اسپیروکت‌ها، ندرتاً درمقاطع بافتی یافت می‌شوند.

۳ ـ تابس دورسالیس: مشتمل بر از بین رفتن آکسون‌ها و میلین در ریشه‌های خلفی همراه با رنگ‌پریدگی و آتروفی ستون‌های خلفی نخاع می‌باشد.

▣ آبسه‌های مغزی: آبسه‌های مغزی تقریباً همیشه توسط عفونت‌های باکتریال رخ می‌دهند. انواع روشهای ایجاد عفونت عبارتند از:

۱ ـ کاشته شدن مستقیم ارگانیسم‌ها

۲ ـ گسترش موضعی از کانون‌های مجاور (ماستوئیدیت، سینوزیت پارانازال)

۳ ـ انتشار هماتوژن (معمولاً از یک مکان اولیه در قلب، ریه‌ها یا استخوان‌های دور دست یا پس از کشیدن دندان)

وضعیت‌های مستعدکننده عبارتند از: اندوکاردیت باکتریال حاد (که تمایل به ایجاد آبسه‌های متعدد دارد)، بیماری قلبی مادرزادی سیانوتیک (که دارای شانت راست به چپ بوده و فاقد انفیلتراسیون ارگانیسم‌ها در ریه می‌باشد) و سپسیس ریوی مزمن (مثلاً در برونشکتازی). آبسه‌ها، ضایعاتی تخریبی هستند و بیماران تقریباً همواره با نقایص کانونی پیشرونده بعلاوهٔ نشانه‌های کلی افزایش فشار داخل مغزی، تظاهر می‌یابند.

1- Delusions of grandeur
2- Locomotor ataxia
3- Charcot joints
4- Lightning pains
5- Paretic neurosyphilis
6- Rod cells

ویژگی‌های CSF در این بیماران شامل **افزایش گلوبول‌های سفید، افزایش سطح پروتئین و سطح گلوکز طبیعی** می‌باشند. **افزایش فشار داخل مغزی و فتق پیشرونده** می‌تواند کشنده باشد و **پارگی آبسه** منجر به **ونتریکولیت، مننژیت و ترومبوز سینوس وریدی** می‌شود.

نکته: **جراحی و آنتی‌بیوتیک‌ها، از میزان بالای مرگ‌ومیر می‌کاهند و مداخلهٔ زودتر، منجر به پیامد بهتر می‌شود.**

● **مورفولوژی:** آبسه‌ها **ضایعاتی مجزا با نکروز میعانی مرکزی**[1] هستند که توسط **یک کپسول فیبری** احاطه می‌گردند. در بررسی میکروسکوپی یافته‌های زیر دیده می‌شوند:

۱ ـ **عروق جدید فراوان در اطراف نکروز** که سبب **ادم قابل‌توجه و تشکیل بافت گرانولاسیون** می‌شوند.

۲ ـ **گلیوز واکنشی در اطراف کپسول فیبروزه**

آنسفالیت ویروسی

آنسفالیت ویروسی، عفونت پارانشیمی مغز است که **تقریباً با التهاب مننژ همراه** می‌باشد (بنابراین بهتر است **مننگوانسفالیت** نامیده شود). تشخیصی‌ترین خصایص هیستولوژیک عبارتند از:

۱ ـ **انفیلتراسیون دور عروقی و پارانشیمی سلول‌های تک هسته‌ای**

۲ ـ **ندول‌های میکروگلیال**

۳ ـ **نورونوفاژی (Neuronophagia)**

۴ ـ **اجسام انکلوزیونی در برخی موارد**

▣ **آربوویروس‌ها: آربوویروس‌ها (ویروس‌های منتقله توسط بندپایان)،** از علل مهم آنسفالیت اپیدمیک خصوصاً در مناطق گرمسیری جهان هستند و سبب مورتالیته و موربیدیته شدید می‌شوند. بیماران دچار علایم بالینی ژنرالیزه به‌صورت زیر می‌گردند: **۱) تشنج، ۲) گیجی، ۳) دلیریوم، ۴) استوپور یا کوما.** نشانه‌های کانونی همچون غیرقرینگی رفلکس‌ها و فلج چشمی نیز وجود دارند.

نکته: ویژگی‌های CSF در این بیماران شامل: **بی‌رنگ بودن، افزایش خفیف فشار، پلئوسیتوز نوتروفیلی در ابتدا که سریعاً به لنفوسیت تبدیل می‌شود، افزایش سطح پروتئین و سطح طبیعی قند** می‌باشند.

● **مورفولوژی:** ویژگی‌های تشخیصی آنسفالیت آربوویروسی عبارتند از:

۱ ـ **مننگوانسفالیت لنفوسیتی (گاهی نوتروفیلی)** که معمولاً **توزیع دور عروقی** دارد.

۲ ـ **نکروز چند کانونی مادهٔ سفید و خاکستری**

۳ ـ **شواهدی از نکروز نورونی انفرادی همراه با فاگوسیتوز دبری‌ها (نورونوفاژی)**

۴ ـ **تجمعات موضعی میکروگلی‌ها (ندول‌های میکروگلیال)**

۵ ـ **واسکولیت نکروزان همراه با خونریزی‌های کانونی** در موارد شدید

▣ **ویروس هرپس سیمپلکس نوع یک (HSV_1):** HSV_1 سبب بروز آنسفالیت در هر سنی می‌شود ولی **در کودکان و بالغین جوان شایع‌تر** است. تنها برخی از بیماران، سابقهٔ ضایعات هرپسی در دهان دارند. شایع‌ترین علایم تظاهر بیماری عبارتند از: **تغییرات خلق، حافظه و رفتار** که منعکس‌کنندهٔ **درگیری لوب‌های فرونتال و تمپورال** می‌باشند.

● **مورفولوژی:** آنسفالیت هرپسی **از بخش‌های تحتانی و میانی لوب‌های تمپورال و گیروس اربیتال لوب‌های فرونتال** آغاز شده و در این مناطق، شدیدتر است. عفونت، از نوع **نکروزان** بوده و در مناطقی که درگیری شدید دارند، **هموراژیک** می‌شوند. معمولاً **انفیلتراسیون‌های التهابی دور عروقی** وجود دارند و **اجسام انکلوزیونی داخل هسته‌ای** به نام **Cowdry type A** در نورون‌ها و سلول‌های گلیال یافت می‌شوند.

▣ **ویروس هرپس سیمپلکس نوع دو (HSV_2):** HSV_2 نیز سیستم عصبی را درگیر نموده و معمولاً در بالغین به‌صورت **مننژیت** ظاهر می‌شود. **آنسفالیت شدید منتشر** در بسیاری از **نوزادان** متولد شده به روش واژینال در زنان مبتلا به عفونت‌های HSV واژینال اولیهٔ فعال دیده می‌شود. **این عفونت حین عبور از کانال زایمانی به هنگام تولد رخ می‌دهد و نه از طریق جفت.**

▣ **ویروس واریسلا ـ زوستر (هرپس زوستر VZV):** VZV، به هنگام عفونت اولیه سبب **آبله مرغان** می‌شود و معمولاً شواهدی از درگیری نورولوژیک وجود ندارد. این ویروس سبب **عفونت نهفتهٔ نورون‌های گانگلیون‌های ریشهٔ پشتی** می‌شود.

۱ ـ **زونا (Shingles): فعال شدن مجدد ویروس در بالغین** است که به‌صورت **ضایعات پوستی وزیکولر و دردناک** در محدودهٔ توزیع یک یا چند درماتوم، تظاهر می‌یابد. زونا معمولاً **روندی خود محدود شونده** دارد.

۲ ـ **نورالژی پست هرپتیک:** عبارتست از **سندرم درد مزمن** در مناطق درگیر در زونا. VZV می‌تواند سبب **آرتریت گرانولوماتو** شود که باعث **انفارکتوس** خواهد شد. ممکن است در بیماران با سرکوب ایمنی، **انسفالیت هرپس زوستری حاد** رخ دهد. **اجسام انکلوزیونی در سلول‌های گلیال و نورون‌ها** یافت می‌شوند.

▣ **سیتومگالو ویروس (CMV):** CMV، دستگاه عصبی **جنین و افراد دچار سرکوب ایمنی** را عفونی می‌کند. نتیجهٔ عفونت داخل رحمی، **نکروز دور بطنی** است که سبب **تخریب شدید مغز** و به دنبال آن **میکروسفالی همراه با کلسیفیکاسیون دور بطنی** می‌شود.

نکته: CMV یک پاتوژن ویروسی فرصت‌طلب شایع در افراد مبتلا به **ایدز** می‌باشد.

● **مورفولوژی:** شایع‌ترین الگوی درگیری در بیماران با سرکوب ایمنی، **انسفالیت تحت حاد همراه با سلول‌های حاوی انکلوزیون‌های CMV** می‌باشد. هر چند **CMV هر نوع سلولی** را در CNS مبتلا می‌سازد (نورون‌ها، گلیاها، اپاندیم، اندوتلیوم) ولی تمایل بیشتری به **لوکالیزه شدن در مناطق ساب‌اپاندیمی پاراونتریکولر مغز** دارد که منجر به **ونتریکولوانسفالیت نکروزان شدید هموراژیک و پلکسیت کوروییدی**[2] خواهد شد.

▣ **ویروس پولیو:** ویروس پولیو یک انتروویروس است که سبب **پولیومیلیت پارالیتیک** می‌شود. عفونت با ویروس پولیو در اغلب مواقع منجر به **گاستروانتریت تحت بالینی یا خفیف** می‌شود، ولی در کسر کوچکی از موارد به طور ثانویه به دستگاه عصبی تهاجم نموده و نورون‌های حرکتی نخاع و ساقهٔ مغز را تخریب می‌کند. این ویروس **با از بین بردن نورون‌های حرکتی، سبب فلج شل، آتروفی عضلانی و هیپورفلکسی** در مناطق مربوطه می‌شود.

نکته: ممکن است در موارد حاد بیماری، به علت فلج عضلات تنفسی، **مرگ** عارض شود.

▣ **هاری:** هاری، **انسفالیت شدیدی** ایجاد می‌کند که از طریق گاز گرفتگی حیوان مبتلا به هاری به انسان منتقل می‌شود. ویروس از طریق **صعود از اعصاب محیطی ناحیهٔ زخم**، وارد CNS می‌شود؛ بنابراین دورهٔ انکوباسیون بستگی به فاصلهٔ بین زخم و مغز دارد و معمولاً **چند ماه** طول می‌کشد.

● **تظاهرات بالینی:** در ابتدا علایم غیراختصاصی شامل **بی‌حالی، سردرد و تب** وجود دارند. با پیشرفت عفونت، **تحریک‌پذیری غیرطبیعی CNS** به وجود می‌آید به طوری که حتی خفیف‌ترین لمس نیز دردناک بوده و با پاسخ‌های حرکتی شدیدی همراه است که به سمت **تشنج** پیش می‌رود. **انقباض عضلات فارنژیال** سبب اجتناب از بلع حتی آب می‌شود **(ترس از آب)**[3]. دوره‌هایی از **مانیای متناوب و پیشرفت استوپور به سمت کوما** دیده می‌شود ودر نهایت **مرگ به علت درگیری مرکز تنفس** به وقوع می‌پیوندد.

▣ **ویروس نقص ایمنی انسان (HIV):** HIV به دو طریق بر سیستم عصبی اثر می‌کند: **اثرات مستقیم و همچنین فراهم کردن زمینه‌ای برای عفونت‌های فرصت‌طلب یا تومورهای سیستم عصبی.** حدود **۶۰٪** از افراد مبتلا به ایدز در سیر بیماری، دچار اختلال عملکرد نورولوژیک می‌شوند که در برخی موارد به‌صورت تصویر بالینی غالب درمی‌آید. الگوهای آسیب مستقیم مغز عبارتند از:

● **مننژیت آسپتیک HIV:** طی ۲-۱ هفته پس از تغییر سرمی در حدود ۱۰٪ از بیماران رخ می‌دهد که با موارد زیر همراه است: **۱ـ مننژیت لنفوسیتی خفیف، ۲ـ التهاب دور عروقی و ۳ـ از بین رفتن میلین در نیمکره‌ها.**

● **مننگوآنسفالیت HIV_1 (آنسفالیت تحت حاد):** سبب **کمپلکس دمانس ایدز** می‌شود. این نوع دمانس به‌صورت موذیانه و با **علایم کندی ذهن، از**

1- Central liquefactive necrosis
2- Choroid plexitis
3- Hydrophobia

دست دادن حافظه و اختلالات خلقی (مانند آپاتی و افسردگی) آغاز می‌شود.

یافته‌های مغزی در انسفالیت HIV_1 به‌صورت واکنش التهابی مزمن همراه با انفیلتراسیون گستردهٔ ندول‌های میکروگلیال حاوی سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای مشتق از ماکروفاژ می‌باشد.

● **میلوپاتی واکوئوله**: راههای طناب نخاعی را درگیر نموده و می‌تواند شبیه دژنراسیون ترکیبی تحت حاد[1] باشد ولی **سطح سرمی ویتامین B_{12} طبیعی است.**

● **لوکوآنسفالوپاتی مولتی‌فوکال پیشرونده (PML)**: PML توسط ویروس JC (یک پولیوما ویروس) ایجاد می‌شود. ویروس به طور ارجح **الیگودندروسیت‌ها** را درگیر می‌کند، بنابراین اثر پاتولوژیک اصلی آن، ایجاد **مناطق فاقد میلین** می‌باشد. بیماری تقریباً همیشه در مبتلایان به سرکوب ایمنی در زمینه‌های بالینی مختلف روی می‌دهد.

بیشتر افراد دارای شواهد سرولوژیک مواجهه با ویروس JC در کودکی هستند و به‌نظر می‌رسد که PML در نتیجهٔ فعال شدن مجدد ویروس به علت سرکوب ایمنی رخ دهد. بیماران دچار علایم و نشانه‌های نورولوژیک کانونی و شدید می‌شوند. مطالعات تصویربرداری، اغلب ضایعات مولتی‌فوکال دارای Ring - enhancement را در مادهٔ سفید نیمکره‌ها یا مخچه نشان می‌دهند.

● مورفولوژی: ضایعات به شکل لکه‌های (Patches) **تخریبی با حدود نامنظم و نامشخص** در مادهٔ سفید هستند که با پیشرفت بیماری بزرگ می‌شوند. هر یک از ضایعات به‌صورت منطقه‌ای فاقد میلین است که در مرکز آن، **ماکروفاژهای غنی از لیپید و کاهش تعداد آکسون‌ها** دیده می‌شود. در لبهٔ ضایعه، **الیگودندروسیت‌هایی با هستهٔ بسیار بزرگ** وجود دارند کروماتین آن‌ها توسط **انکلوزیون‌های ویروسی آمفوفیلیک شیشه‌ای**[2] جایگزین شده است. ویروس، آستروسیت‌ها را نیز درگیر نموده و اشکال غول‌آسای عجیبی همراه با هسته‌های نامنظم، هیپرکروماتیک و گاهاً متعدد ایجاد می‌کند که ممکن است با تومور اشتباه شوند.

آنسفالیت قارچی

شایع‌ترین قارچ‌های مولد آنسفالیت عبارتند از:

۱) کاندیدا آلبیکنس، ۲) موکور، ۳) آسپرژیلوس فومیگاتوس و ۴) کریپتوکوکوس نئوفورمانس.

تهاجم پارانشیمی معمولاً به‌صورت گرانولوم یا آبسه می‌باشد و توسط بسیاری از قارچ‌ها رخ داده و اغلب با مننژیت همراه است. انواع درگیری به‌صورت زیر هستند:

۱ـ کاندیدا: معمولاً سبب ایجاد **میکروآبسه‌های متعدد با یا بدون گرانولوم** می‌شود.

۲ـ موکور: هر چند بیشتر قارچ‌ها از طریق انتشار هماتوژن، به مغز تهاجم می‌کنند، ممکن است گسترش مستقیم خصوصاً توسط موکور در بیماران دیابتی مبتلا به کتواسیدوز رخ دهد.

۳ـ آسپرژیلوس: تمایل به ایجاد الگوی مجزایی از **انفارکتوس‌های هموراژیک سپتیک منتشر** دارد که علت آن تمایل شدید به تهاجم به دیوارهٔ عروق خونی و ترومبوز متعاقب آن می‌باشد.

۴ـ مننژیت و مننگوانسفالیت کریپتوکوکی: اغلب در ارتباط با ایدز دیده می‌شود. به سه حالت می‌تواند رخ دهد: الف) فولمینانت مرگ در عوض ۲ هفته؛ ب) نهفته؛ ج) در طی ماهها یا سال‌ها، علامت دهد.

نکته: ویژگی‌های CSF در این بیماران به صورت زیر است: احتمال وجود تعداد کمی سلول، افزایش سطح پروتئین و **مشاهدهٔ مخمرهای داخل کپسولی موکویید توسط رنگ‌آمیزی CSF با جوهر هندی (Indian ink)** و رنگ‌آمیزی مقاطع بافتی توسط PAS، موسی‌کارمین و همچنین نقره.

سایر مننگوآنسفالیت‌ها

■ **توکسوپلاسموز مغزی**: عفونت با توکسوپلاسما گوندی از شایع‌ترین علل علایم نورولوژیک و موربیدیته در مبتلایان به ایدز است. علایم بالینی، **تحت حاد** هستند و طی یک دورهٔ ۲-۱ هفته‌ای ظاهر می‌شوند و ممکن است موضعی یا منتشر باشند. در CT و MRI، **تعداد زیادی ضایعهٔ Ring-enhanced** دیده می‌شود که پاتوگنومونیک نمی‌باشند.

● مورفولوژی

۱ـ آبسه مغزی: که اغلب متعدد هستند و کورتکس مغز (نزدیک به محل اتصال مادهٔ خاکستری و سفید) و هسته‌های خاکستری عمقی را درگیر می‌کنند.

۲ـ ضایعات حاد شامل **کانون مرکزی نکروز** شده همراه با مقادیر متغیری پتشی، التهاب حاد و مزمن، انفیلتراسیون ماکروفاژها و پرولیفراسیون عروقی در اطراف.

نکته: **تاکی‌زوئیت‌های آزاد و برادی‌زوئیت‌های محدود به کیست** را می‌توان در اطراف کانون نکروز، یافت.

مثال: در بررسی نمونه بافت مغز فرد مبتلا به ایدز، کانون‌های متعدد نکروز به همراه ارتشاح سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای مشاهده می‌گردد که در حاشیه آنها کیست‌های کاذب متعدد پر شده از تک‌یاخته‌های موزی شکل تشکیل شده است. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۶)

الف) سیستی‌سرکوز (Cysticercosis)   ب) اکینوکوکوز (Echinococcosis)

ج) نگلریا (Naegleria Sp.)   د) توکسوپلاسموز (Toxoplasmosis)

پاسخ: د

بیماری‌های پریونی

تمامی این اختلالات با انواع غیرطبیعی یک پروتئین سلولی طبیعی به نام **پروتئین پریونی همراهند (PrPc)**. بیشتر موارد بیماری‌های پریونی، یا **اسپورادیک** هستند و یا با **موتاسیون‌هایی در ژن کد کنندهٔ PrPc** همراهند.

■ **بیماری کروتزفلد ـ جاکوب**[3] **(CJD)**: یک بیماری پریونی نادر ولی به خوبی شناخته شده است که در بالین به صورت **دمانس سریعاً پیشرونده** تظاهر می‌یابد. در ۸۵٪ موارد، **اسپورادیک** است و بروز سالیانهٔ آن تقریباً یک در هر یک میلیون نفر می‌باشد. دارای انواع فامیلی نیز هست. اوج بروز بیماری در دههٔ هفتم است.

نکته: تظاهر بالینی با تغییرات Subtle حافظه و رفتاری آغاز شده و به سرعت به سمت دمانس پیش می‌رود.

نکته: بیماری همواره **کشنده** است و طول مدت متوسط آن تنها **۷ ماه** است.

● مورفولوژی: معمولاً پیشرفت دمانس در CJD به حدی شدید است که شواهد میکروسکوپی اندکی حاکی از آتروفی مغز دارد. یافتهٔ پاتوگنومونیک در بررسی میکروسکوپی، **دگرگونی اسفنجی کورتکس مغز**[4] و **ساختمان‌های عمقی مادهٔ خاکستری** (هستهٔ دمدار و پوتامن) می‌باشد، که شامل روندی چند کانونی است و منجر به تشکیل **واکوئول‌های میکروسکوپی کوچک** به ظاهر خالی با اندازه‌های متغیر در داخل نوروپیل و گاهاً در پریکاریون نورون‌ها می‌شود.

در موارد شدید، نماهای زیر دیده می‌شوند:

۱) از بین رفتن شدید نورون‌ها، ۲) گلیوز واکنشی، ۳) گسترش مناطق واکوئوله به فضاهایی شبیه به کیست (وضعیت اسفنجی «Status spongiosus») و ۴) عدم وجود انفیلتراسیون التهابی.

رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی در تمامی انواع بیماری‌های پریونی، حضور PrPsc مقاوم به پروتئیناز K را در بافت نشان می‌دهد. انجام وسترن‌بلات بر

1- Subacute combined degeneration

2- Glassy amphophilic Viral inclusion

3- Creutzfeldt-Jakob Disease

4- Spongiform transformation of the cerebral cortex

روی عصارهٔ بافت پس از هضم نسبی توسط پروتئاز به شناسایی PrPsc های تشخیصی کمک می‌کند.

تومورهای CNS

گلیوم‌ها

▣ آستروسیتوم (۱۰۰٪ امتحانی): گروه‌های مختلفی دارند. نوع فیبریلری و پیلوسیتیک از همه شایع‌ترند.

● **آستروسیتوم فیبریلری:** ۸۰٪ از تومورهای اولیهٔ مغز بزرگسالان را تشکیل می‌دهد. در دهه‌های ۶-۴ شایع‌تر است و معمولاً در نیمکره‌های مغزی یافت می‌شود. شایع‌ترین علایم و نشانه‌های تظاهر یابنده عبارتند از: ۱) تشنج، ۲) سردرد و ۳) نقایص نورولوژیک کانونی در ارتباط با محل آناتومیک درگیری.

آستروسیتوم‌های فیبریلری براساس میزان تمایز به ۳ گروه تقسیم می‌شوند: ۱ـ آستروسیتوم، ۲ـ آستروسیتوم آناپلاستیک و ۳ـ گلیوبلاستوم مولتی‌فرم (دارای کمترین تمایز).

ممکن است علایم آستروسیتوم‌های به خوبی تمایز یافته، استاتیک باشد یا به آهستگی در طی چند سال با بقای متوسط بیش از ۵ سال، پیشرفت نماید. گلیوبلاستوم‌ها معمولاً به‌صورت اولیه رخ می‌دهند و به میزان کمتر، از پیشرفت یک ضایعهٔ درجه پایین حاصل می‌شوند. صرف‌نظر از ضایعهٔ اولیه، پروگنوز بیماران مبتلا به گلیوبلاستوم بسیار بد است. برداشتن تومور (در صورت امکان)، همراه با رادیوتراپی و شیمی‌درمانی، به‌طور متوسط بقای ۱۰-۸ ماهه ایجاد می‌کند. کمتر از ۱۰٪ بیماران تا ۲ سال بعد زنده می‌مانند (شکل ۵-۱۴).

● مورفولوژی

۱ ـ آستروسیتوم فیبریلری در نمای ماکروسکوپی، یک تومور انفیلتراتیو خاکستری با حدود نامشخص است که گسترش یافته و شکل مغز مورد تهاجم را تغییر می‌دهد. همواره فراتر از حدود قابل مشاهدهٔ تومور، انفیلتراسیون وجود دارد.

نکته: سطح مقطع تومور سفت یا نرم و ژلاتینی بوده، گاهی دژنراسیون کیستیک دارد.

در نمای میکروسکوپی آستروسیتوم‌های فیبریلری با تمایز خوب دارای ویژگی‌های زیر هستند:

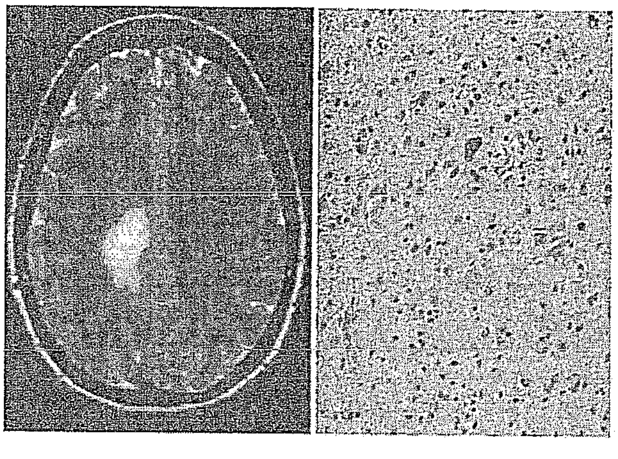
الف) افزایش خفیف تا متوسط تعداد هسته‌های سلول‌های گلیال
ب) پلئومورفیسم نسبتاً متغیر هسته
ج) زواید سلولی ظریف و GFAP مثبت سلول‌های آستروسیتی نمای فیبریلری ایجاد می‌کنند (Intervening feltwork).
د) ناحیهٔ انتقالی بین بافت نئوپلاستیک و طبیعی، قابل تشخیص نیست.
ه) انفیلتراسیون سلول‌های توموری در بافت طبیعی دورتر از ضایعهٔ اصلی

۲ ـ نمای میکروسکوپی آستروسیتوم‌های آناپلاستیک، شامل مناطقی با سلول‌های متراکم‌تر، پلئومورفیسم شدیدتر و افزایش تعداد میتوزها می‌باشند.

۳ ـ گلیوبلاستوم مولتی‌فرم در نمای ماکروسکوپی دارای تغییرپذیری در نمای ظاهری، از یک منطقه به منطقهٔ دیگر تومور است که تشخیصی می‌باشد. برخی مناطق، سفید و سفت، برخی زرد و نرم و برخی دارای دژنراسیون کیستیک و خونریزی هستند. در نمای میکروسکوپی مشابه آستروسیتوم آناپلاستیک هستند علاوه بر آن، نکروز، پرولیفراسیون عروقی یا اندوتلیال و پرچین کاذب هسته‌ای (Pseudo-Palisading) دیده می‌شود.

نکته: آستروسیتوم‌های درجه بالا دارای عروق نشت‌دهنده هستند و در مطالعات تصویربرداری با کنتراست، برجسته می‌شوند.

● **آستروسیتوم پیلوسیتیک:** تومورهایی نسبتاً خوش‌خیم و اغلب کیستیک هستند که به‌طور تیپیک در کودکان و بالغین جوان رخ داده و معمولاً در



شکل ۵-۱۳. آستروسیتوم در نمای MRI و میکروسکوپیک

مخچه هستند ولی ممکن است در کف و دیواره‌های بطن ۳، اعصاب اپتیک و نیمکره‌های مغز نیز دیده شوند.

نکته: عود علامت‌دار ناشی از برداشت ناکامل ضایعه، اغلب به صورت بزرگ شدن کیست می‌باشد نه رشد بخش Solid.

نکته: تومورهایی که از مسیر اپتیک به هیپوتالاموس گسترش می‌یابند، به علت محلشان، سیر بالینی بدتری دارند.

آستروسیتوم پیلوسیتیک اغلب کیستیک بوده و دارای ندولی در دیواره است که در صورت توپر بودن، معمولاً حدود مشخصی دارد. تومور دارای ویژگی‌های زیر است:

۱ ـ مناطقی از سلول‌های دو قطبی با زواید بلند و نازک مویی شکل که GFAP مثبت هستند، ۲ـ فیبرهای رزنتال (Rosental Fibers)، ۳ـ ساختارهای ائوزینوفیلیک روشن، ۴ـ اغلب دارای میکروکیست و ۵ـ فقدان نکروز و میتوز

مثال: کدام یک از انواع تومورهای زیر بیشتر در سن خردسالی بروز می‌نمایند؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۱)

الف) گلیوبلاستوم مولتی فرم
ب) الیگودندروگلیوم
ج) مننژیوم
د) آستروسیتوم پیلوسیتیک

پاسخ: د

مثال: به طور کلی شایع‌ترین تومور اولیه مغز کدام است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۴)

الف) اپاندیموما
ب) الیگودندروگلیوما
ج) شوانوما
د) آستروسیتوما

پاسخ: د

مثال: مهمترین معیار میکروسکوپی در تشخیص گلیوبلاستومای مولتی‌فرم کدام است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۴)

الف) افزایش سلولاریتی
ب) میتوز
ج) نکروز
د) پلئومورفیسم

پاسخ: ج

مثال: پسربچه ۱۲ ساله دارای ضایعه کیستیک با ندول جداری در مخچه می‌باشد که در بررسی هیستوپاتولوژی آن سلول‌های دوکی با زوائد مویی با فیبرهای روزنتال و اجسام گرانولار هیالنی با پرولیفراسیون عروقی دیده می‌شود. تشخیص با کدامیک از انواع آستروسیتوم مطابقت دارد؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۵)

الف) Pilocytic
ب) Diffuse
ج) Fibrillary
د) Anaplastic

پاسخ: الف

مثال: در بررسی میکروسکوپی تومور مغز، صفحات سلول‌های بزرگ پلئومرف همراه با نکروز، خونریزی و پرولیفراسیون میکروواسکولر دیده می‌شود. تشخیص چیست؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۶)

الف) گلیوبلاستوم مولتی‌فرم ب) آستروسیتوم آناپلاستیک
ج) مننژیوم د) الیگودندروگلیوم
پاسخ: الف

مثال: در ناحیه مخچه پسر بچه ۵ ساله‌ای توموری با حدود مشخص وجود دارد. در ریزبینی، بافت نئوپلاستیک متشکل از آستروسیت‌های طویل و همچنین مناطق کیستیک و الیاف Rosenthal و مواد هیالین مشهود است. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۶)

الف) آستروسیتوم پیلوسیتیک ب) آستروسیتوم آناپلاستیک
ج) مدولوبلاستوما د) گلیوبلاستوما مولتی‌فرم
پاسخ: الف

مثال: در سی‌تی‌اسکن مغز کودک ۴ ساله‌ای که با آتاکسی مراجعه کرده است، ضایعه‌ای تومورال در مخچه مشاهده می‌شود. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۷)

الف) اپاندیموم ب) الیگودندروگلیوم
ج) پیلوسیتیک آستروسیتوم د) گلیوبلاستوما مولتی‌فرم
پاسخ: ج

مثال: کدام یک از تومورهای زیر معمولاً در بطن‌های مغز یا در جوار آنها یافت می‌شود؟ (دستیاری ـ اسفند ۸۷)

الف) Meduloblastoma ب) Neurocytoma
ج) Meningioma د) Astrocytoma
پاسخ: د

مثال: مرد ۴۵ ساله‌ای با سردرد که از دو ماه پیش شروع شده، نزد شما مراجعه می‌نماید. اخیراً حملات صرع نیز به سردرد افزوده شده است. در بررسی‌های رادیولوژیک و CT توموری با حدود نامنظم و با تغییرات کیستی در ناحیه تمپورال به قطر ۲×۲cm دیده می‌شود. در بررسی پاتولوژیک نواحی نکروز همراه با پرسلولی اطراف آن (نمای Palisade) و پرولیفراسیون عروقی دیده می‌شود. میتوز سلول‌ها نیز چشمگیر می‌باشد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ (پرانترنی ـ مرداد ۸۸)

الف) پیلوسیتیک آستروسیتوما ب) میکسوپاپیلری اپاندیموما
ج) گلیوبلاستوم مولتی‌فرم د) مدولوبلاستوم
پاسخ: ج

▣ **الیگودندروگلیوم:** این تومورها ۱۵-۵٪ تومورهای گلیوم را تشکیل می‌دهند و در دهه‌های ۵-۴ شایع‌ترند. ممکن است بیماران به مدت چند سال شکایات نورولوژیک داشته باشند که اغلب به‌صورت تشنج می‌باشد. ضایعات بیشتر در نیمکره‌های مغزی با ارجحیت مادهٔ سفید رخ می‌دهند.

نکته: بیماران مبتلا به الیگودندروگلیوم، پروگنوز بهتری نسبت به مبتلایان به آستروسیتوم دارند.

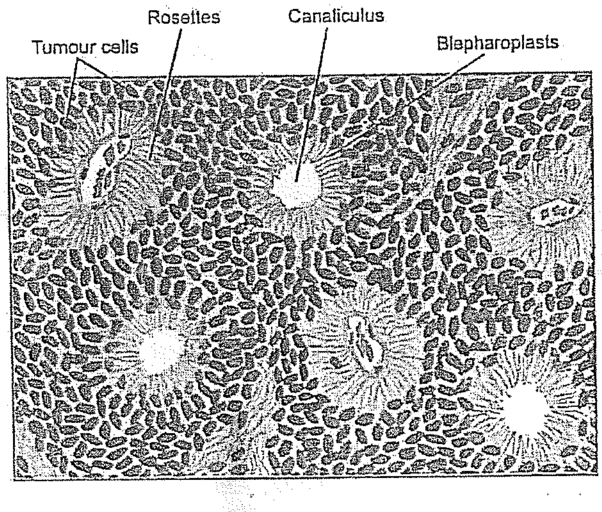
درمان به روش جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی، به‌طور متوسط بقای ۱۰-۵ ساله ایجاد می‌کند. بیماران مبتلا به الیگودندروگلیوم آناپلاستیک، پروگنوز بدتری دارند. شایع‌ترین یافته‌های ژنتیکی عبارتند از: از بین رفتن هتروزیگوسیته کروموزوم‌های 1p و 19q، تومورهایی که فقط این تغییرات اختصاصی را دارند، به شیمی‌درمانی و رادیوتراپی، پاسخ پایدار و طولانی می‌دهند.

◉ **مورفولوژی:** الیگودندروگلیوم‌ها تومورهایی انفیلتراتیو هستند که توده‌های ژلاتینی خاکستری تشکیل می‌دهند و ممکن است دارای کیست، خونریزی موضعی و کلسیفیکاسیون باشند. ویژگی‌های آنها از نظر میکروسکوپی عبارتند از:

۱ ـ صفحاتی از سلول‌های منظم با هسته‌های کروی حاوی کروماتین گرانوله ظریف که با هالهٔ شفافی از سیتوپلاسم احاطه شده.
۲ ـ وجود شبکهٔ ظریفی از آناستوموزهای مویرگی.
۳ ـ وجود کلسیفیکاسیون در ۹۰٪ موارد (از کانون‌های میکروسکوپی تا رسوبات حجیم).
۴ ـ میتوز نادر است.

نکته: با افزایش دانسیته سلولی، آناپلازی هسته، فعالیت میتوزی و نکروز، درجهٔ تومور افزایش می‌یابد (الیگودندروگلیوم آناپلاستیک).

▣ **اپاندیموم:** اپاندیموم‌ها اغلب از سیستم بطنی پوشیده شده از اپاندیم شامل کانال مرکزی نخاع، منشأ می‌گیرند. محل بروز اپاندیموم در ۲ دههٔ اول عمر معمولاً



شکل ۶-۱۳. اپاندیموم. به نمای Rosettes توجه کنید.

نزدیک بطن ۴ رخ داده و ۱۰-۵٪ از تومورهای اولیهٔ مغز در این گروه سنی را تشکیل می‌دهند. در بالغین، شایع‌ترین مکان آنها، نخاع است و اغلب در زمینهٔ نوروفیبروماتوز نوع ۲ رخ می‌دهند.

نکته: به علت اینکه اپاندیموم‌ها معمولاً در درون بطن‌ها رشد می‌کنند، انتشار از طریق CSF در آنها شایع است.

نکته: پیامد بالینی اپاندیموم‌های نخاعی و سوپراتنتوریال با برداشت کامل، از تومورهای حفرهٔ خلفی بهتر است.

◉ **مورفولوژی:** اپاندیموم‌های بطن ۴ دارای خصوصیات زیر هستند:

۱ ـ ظاهری به صورت توده‌های Solid یا پاپیلری که از کف بطن بیرون زده‌اند (شکل ۶-۱۴).
۲ ـ دارای سلول‌هایی با هسته‌های منظم، گرد تا بیضی و کروماتین گرانولر فراوان هستند.
۳ ـ ساختمان‌های گرد یا دراز (روزت)[1] از تجمعات سلولی که بیشتر به صورت سودوروزت دور عروقی[2] ظاهر می‌شوند.

نکته: اپاندیموم‌های آناپلاستیک دارای تراکم بالای سلولی، میتوز فراوان و نکروز هستند و تمایز اپاندیمی کمتری دارند.

مثال: ساختمان‌های روزت و پسودوروزت از مشخصات بافت‌شناسی کدام یک از تومورهای زیر است؟ (دستیاری ـ اسفند ۷۹)

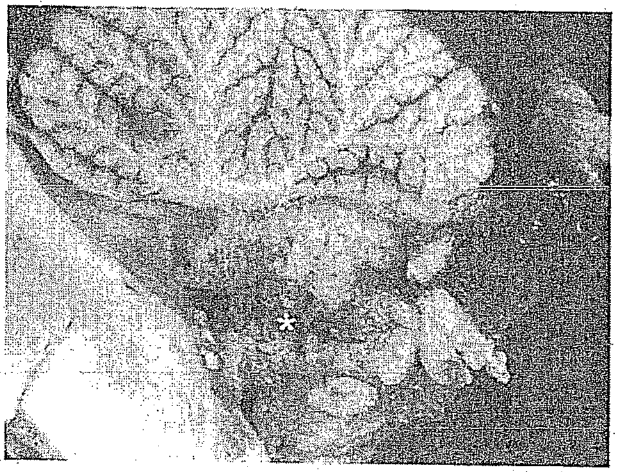
الف) الیگودندروگلیوم ب) اپاندیموم
ج) گلیوبلاستوم مولتی فرم د) آستروسیتوم
پاسخ: ب

تومورهای نورونی

▣ **نوروسیتوم مرکزی:** یک نئوپلاسم نورونی درجه پایین است که در داخل و مجاورت سیستم بطنی بخصوص بطن‌های طرفی یا بطن ۳ یافت می‌شود و با ویژگی‌های زیر شناخته می‌شود: هسته‌های متحدالشکل، گرد و مرکزی و جزایری از نوروپیل‌ها.

▣ **گانگلیوگلیوم[3]:** این تومورها ترکیبی از سلول‌های گلیال (شبیه آستروسیتوم درجه پایین) و نورون‌های به ظاهر بالغ هستند که اغلب رشدی آهسته دارند ولی

1- Rosettes
2- Perivascular pseudo-rosettes
3- Gangliogliomas



شکل ۷-۱۴. مدولوبلاستوم

گاهی بخش گلیال، آناپلاستیک شده و به دنبال آن بیماری به سرعت پیشرفت می‌کند. اغلب این ضایعات با تشنج تظاهر می‌یابند.

▪ تومور نوروایپتلیال دیس‌امبریوپلاستیک: یک تومور مجزای درجه پایین دورهٔ کودکی است که رشدی آهسته دارد و پروگنوز آن پس از برداشت تومور نسبتاً خوب است. اغلب به‌صورت یک اختلال تشنجی ظاهر می‌گردد. به‌طور تیپیک در لوب تمپورال سطحی دیده می‌شود و دارای سلول‌های گرد کوچک با ویژگی‌های نورون‌ها می‌باشد که به‌صورت ستونی و در اطراف هسته‌های مرکزی زواید قرار گرفته‌اند. این تومورها، ندول‌های داخل قشری مجزای متعدد را تشکیل می‌دهند که زمینه‌ای میکسویید دارند. نورون‌های معلق تمایز یافته در حوضچه‌های حاوی مایع غنی از موکوپلی‌ساکارید زمینهٔ میکسویید، وجود دارند.

▪ مدولوبلاستوم: تومور دارای ویژگی‌های زیر است:

۱ ـ در کودکان غالب است و منحصراً در مخچه روی می‌دهد.

۲ ـ ممکن است مارکرهای نورونی و گلیال بیان شوند ولی اغلب تومور، تمایز نیافته است.

۳ ـ بسیار بدخیم بوده و پروگنوز بیماران درمان نشده وخیم است.

۴ ـ به رادیوتراپی بسیار حساس است.

۵ ـ در برداشت کامل تومور و رادیوتراپی، بقای ۵ ساله به ۷۵٪ می‌رسد.

● مورفولوژی: مکان تومور، در کودکان در خط وسط مخچه و در بالغین در مخچه طرفی می‌باشد. از نظر ماکروسکوپی، توموری با حدود مشخص، خاکستری و شکننده دیده می‌شود که احتمال گسترش به سطح چین‌های مخچه‌ای و درگیری لپتومننژ دارد. از نظر میکروسکوپی، بسیار پرسلول و همراه با صفحاتی از سلول‌های آناپلاستیک است (شکل ۷-۱۴).

نکته: سلول‌های توموری منفرد، کوچک هستند و دارای سیتوپلاسم اندک، هسته‌های هیپرکروم و میتوز فراوان می‌باشند.

مثال: کودک ۲ ساله‌ای با آتاکسی مراجعه نموده است، سی‌تی اسکن مخچه، توده‌ای با حدود مشخص در ناحیه ورمیس با انحراف به طرف راست وجود دارد. در نمای میکروسکوپی، توده متشکل از دسته‌جات سلول‌های گرد تا بیضی کاملاً آبی‌رنگ با سیتوپلاسم ناچیز که جابه‌جا تجمعات اطراف رگی نشان می‌دهند، دیده می‌شود. تشخیص بیمار کدام است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۸۷)

الف) آستروسیتوما ب) الیگودندروگلیوما

ج) مدولوبلاستوما د) گلیوبلاستوما مولتی‌فرم

پاسخ: ج

سایر تومورهای پارانشیمی

▪ لنفوم اولیهٔ CNS: ۲٪ از لنفوم‌های خارج گرهی و ۱٪ از تومورهای داخل جمجمه‌ای را تشکیل می‌دهد.

۱ ـ شایع‌ترین نئوپلاسم CNS درافراد دچار سرکوب ایمنی است و تقریباً در تمام این افراد، توسط ویروس EBV ایجاد می‌شود.

۲ ـ در افراد با ایمنی طبیعی، بروز آن پس از ۶۰ سالگی افزایش می‌یابد و اغلب این تومورها از نوع لنفوم سلول B بزرگ منتشر هستند.

۳ ـ صرف‌نظر از وضعیت ایمنی، این بیماری تهاجمی بوده و در مقایسه با لنفوم‌های محیطی، به شیمی‌درمانی پاسخ ضعیفی می‌دهد.

۴ ـ در اغلب مواقع، تومور در داخل پارانشیم مغز، کانون‌های متعددی دارد.

۵ ـ درگیری عقده‌های لنفاوی، مغز استخوان یا خارج گرهی (خارج از CNS) نادر و دیررس است.

۶ ـ لنفوم خارج CNS ندرتاً پارانشیم مغز را درگیر می‌کند و در این صورت، تومور معمولاً در داخل CSF و در اطراف ریشه‌های نخاعی داخل دورا (سخت‌شامه) قرار دارد.

● مورفولوژی: ضایعات اغلب ساختمان‌های مادهٔ خاکستری عمقی و همچنین مادهٔ سفید و کورتکس را درگیر می‌کنند. انتشار اطراف بطنی شایع است. تومورها در مقایسه با نئوپلاسم‌های گلیال، تمایز یافته‌ترند ولی به خوبی متاستازها، مجزا نیستند. اغلب این تومورها، نکروز مرکزی وسیع دارند. تقریباً همیشه این تومورها درجه بالا بوده و بیشتر از نوع لنفوم سلول بزرگ هستند، هرچند سایر انواع هیستولوژیک نیز قابل مشاهده‌اند. سلول‌های بدخیم به داخل پارانشیم مغز انفیلتراسیون یافته و در اطراف عروق خونی تجمع می‌یابند.

▪ منتژیوم‌ها: منتژیوم‌ها به‌طور غالب، تومورهای خوش‌خیم بالغین هستند و معمولاً به دورا متصل شده و از سلول‌های منتگوتلیال آراکنویید منشأ می‌گیرند. ممکن است در سطحی خارجی مغز و همچنین در داخل سیستم بطنی یافت شوند. معمولاً منتژیوم‌ها به علت علایم غیرلوکالیزه واگ و یا یافته‌های کانونی مربوط به تحت فشار قرارگرفتن مغز، مورد توجه واقع می‌شوند.

نکته: در موارد منتژیوم‌های متعدد به خصوص در ارتباط با شوآنوم عصب ۸ یا تومورهای گلیال، باید تشخیص نوروفیبروماتوز ۲ (NF2) مدنظر گرفته شود.

نکته: در حدود نیمی از منتژیوم‌ها که ارتباطی با NF2 ندارند، موتاسیون‌هایی در ژن NF2 روی بازوی بلند کروموزوم 22 وجود دارد.

● مورفولوژی

الف) منتژیوم: به صورت توده‌هایی با حدود مشخص و متصل به سخت‌شامه می‌باشند که مغز زیرین را تحت فشار قرار می‌دهند. احتمال گسترش به استخوان مجاور وجود دارد. انواع الگوهای هیستولوژیک منتژیوم‌ها عبارتند از:

۱ ـ سن سیشیال[1]: به صورت دستجات مارپیچی از سلول‌هایی که محکم به هم چسبیده‌اند و غشاهای آنها قابل رؤیت نیستند (شکل ۸-۱۴).

۲ ـ فیبروبلاستی: به صورت سلول‌های بلند و رسوب کلاژن فراوان در بین آنها

۳ ـ ترانزیشنال: دارای ویژگی‌های انواع ۱ و ۲.

۴ ـ پساموماتو[2]: دارای اجسام پساموما‌یی بسیار.

۵ ـ ترشحی: حاوی قطرات داخل سیتوپلاسمی PAS مثبت و کانال‌های داخل سلولی.

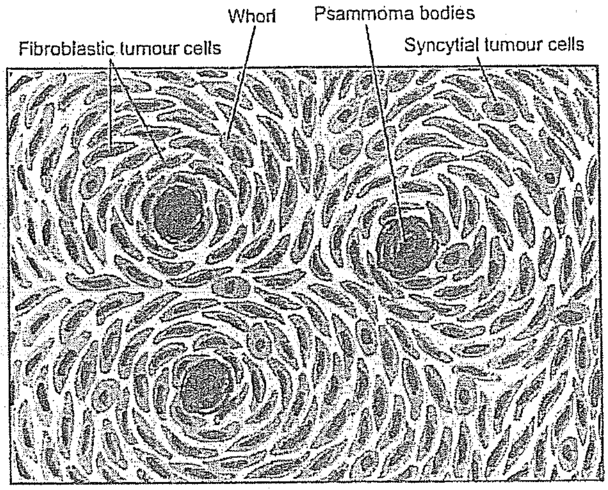
۶ ـ میکروسیستی: دارای ظاهر سست و اسفنجی.

ب) منتژیوم آتیپیک: دارای ویژگی‌های زیر هستند: عود بیشتر، رشد موضعی تهاجمی‌تر، احتمال نیاز به سایر درمان‌ها علاوه بر جراحی و تشخیص با استفاده از چندین ویژگی هیستولوژیک از جمله میتوز فراوان.

ج) منتژیوم آناپلاستیک و بدخیم: تومورهایی بسیار تهاجمی هستند که شبیه سارکوم درجه بالا می‌باشند، هر چند معمولاً شواهد هیستولوژیکی دارند که نشان می‌دهد از سلول‌های منتگوتلیال منشأ می‌گیرند.

1- Syncytial

2- Psammomatous



شکل ۸-۱۴. منتزیوما

نکته: هر چند بیشتر منتژیوم‌ها را می‌توان به آسانی از مغز جدا کرد، برخی از آنها به داخل مغز انفیلتراسیون می‌یابند. تهاجم به مغز سبب افزایش خطر عود می‌شود.

مثال: در مورد منتژیوم، کدامیک از گزینه‌های زیر صحیح است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۵)

الف) شیوع بیشتر این تومور در خانم‌ها احتمالاً به دلیل وجود رسپتور استروژنی در سلول‌های منگوتلیال است.
ب) همراهی آن با نوروفیبروماتوز Type II شایع است.
ج) تهاجم به بافت استخوانی جمجمه نشانگر مشی بدخیم تومور است.
د) در صورت وجود ساختمان‌های پاپیلری، منتژیوم را از نوع ترانزیشنال گویند.

پاسخ: ب

مثال: خانمی ۱۸ ساله به علت تشنج به بیمارستان مراجعه نموده است. در CT-Scan توموری در ناحیه Ventricle دیده می‌شود. در بررسی سریع پاتولوژیک (Frozen section) به عمل آمده در اطاق عمل سلول‌های دوکی شکل با منظره گردابی (Whorling) به همراه Psammoma body یافت شده است. کدامیک از تومورهای ذیل محتمل‌تر است؟ (دستیاری ـ بهمن ۸۸ ـ باطل شد)

الف) Neuroblastoma
ب) Oligodendroglioma
ج) Meningioma
د) Astrocytoma

پاسخ: ج

تومورهای متاستاتیک

پنج مکان اولیهٔ شایع متاستاز (۸۰٪ موارد) عبارتند از: ۱) ریه، ۲) پستان، ۳) پوست (ملانوم)، ۴) کلیه و ۵) دستگاه گوارش. منتژ نیز به‌طور شایع توسط متاستازها درگیر می‌شود. متاستازها در مغز، توده‌هایی با حدود کاملاً واضح، اغلب در پیوستگاه مادهٔ خاکستری و سفید تشکیل می‌دهند که معمولاً توسط منطقه‌ای از ادم احاطه می‌شود. مرز بین تومور و پارانشیم مغز در میکروسکوپ به خوبی مشخص است و در اطراف آن گلیوز واکنشی وجود دارد.

متاستازها علاوه بر اثرات مستقیم و موضعی، سندرم‌های پارانئوپلاستیکی ایجاد می‌کنند که سیستم‌های عصبی مرکزی و محیطی را درگیر نموده و حتی قبل از تشخیص بالینی نئوپلاسم بدخیم، وجود دارند.

نکته: این سندرم‌ها در کارسینوم سلول کوچک ریه شایع‌ترند.

بیشتر مبتلایان به سندرم‌های پارانئوپلاستیک دارای آنتی‌بادی‌هایی بر ضد آنتی‌ژن‌های تومور هستند. سندرم‌های پارانئوپلاستیک، تظاهرات مختلفی دارند؛ برخی الگوهای تشخیصی آن‌ها عبارتند از:

۱ ـ دژنراسیون مخچه‌ای تحت حاد[1] که منجر به آتاکسی همراه با تخریب سلول‌های پورکنژ، گلیوز و یک انفیلتراسیون التهابی خفیف می‌شود.

۲ ـ آنسفالیت لیمبیک سبب دمانس تحت حاد همراه با بالشتک‌های التهابی دور عروقی[2]، ندول‌های میکروگلیال، از بین رفتن نورون‌ها و گلیوز در بخش داخلی لوب تمپورال می‌شود.

۳ ـ نوروپاتی حسی تحت حاد منجر به تغییر در حس درد و از بین رفتن نورون‌های گانگلیون‌های ریشهٔ پشتی (دورسال) در ارتباط با التهاب خواهد شد.

بیماری‌های اولیهٔ میلین

در کل، بیماری‌های مرتبط با میلین، به دوگروه عمده تقسیم می‌شوند:

۱ ـ بیماری‌های دمیلینیزان CNS: بیماری‌های اکتسابی هستند که با آسیب انتخابی میلینی که قبلاً طبیعی بوده، همراهند. انواع مکانیسم‌های این گروه از بیماری‌ها عبارتند از: آسیب با واسطهٔ ایمنی (که شایع‌ترین بیماری‌های دمیلینیزان چنین مکانیسمی دارند از جمله MS)، عفونت ویروسی الیگودندروسیت‌ها (مانند لوکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده) و آسیب ناشی از داروها و سایر مواد سمی.

۲ ـ بیماری‌های دیس‌میلینیزان: که در آن‌ها میلین به درستی ساخته نمی‌شود یا کینتیک turnover آن غیرطبیعی است. این بیماری‌ها با موتاسیون‌هایی در پروتئین‌های مورد نیاز جهت ساخت میلین طبیعی، یا جهش‌های مؤثر بر سنتز یا تجزیهٔ لیپیدهای میلین همراهند. نام دیگر این گروه از بیماری‌ها لوکودیستروفی است.

▪ **مولتیپل اسکلروزیس (MS):** MS، یک اختلال دمیلینیزان اتوایمیون است که دارای ویژگی‌های زیر می‌باشد: **الف) دوره‌های مجزایی از نقایص نورولوژیک، ۲ـ پراکندگی در طول زمان و ج) منتسب به ضایعات مادهٔ سفید که دارای پراکندگی مکانی هستند.**

MS شایع‌ترین اختلال دمیلینیزان است و در هر سنی ظاهر می‌شود، هر چند بروز در کودکی یا پس از ۵۰ سالگی نسبتاً نادر است. زنان دوبرابر مردان مبتلا می‌شوند. بسیاری از مبتلایان به MS دوره‌هایی از عود و بهبودی نقایص نورولوژیک را نشان می‌دهند. تعداد عودها در سیر بیماری کاهش می‌یابد ولی در گروهی از بیماران، تخریب نورولوژیک پایدار وجود دارد.

◉ **پاتوژنز:** عقیده بر این است که MS به علت مجموعه‌ای از عوامل محیطی و ژنتیکی رخ می‌دهد که منجر به از بین رفتن تحمل به پروتئین‌های خودی (آنتی‌ژن‌های میلین) می‌شوند. یک عامل عفونی نیز مفروض است ولی هیچگاه به‌طور قطع تعیین نشده است.

خطر ابتلا به MS در صورت وجود آن در اقوام درجه اول، ۱۵ برابر بیشتر است. میزان بروز همزمان MS در دوقلوهای مونوزیگوت، تقریباً ۲۵٪ است (در حالی که میزان آن در دوقلوهای دی‌زیگوت بسیار کمتر می‌باشد)، که نشانگر نقش قوی و غیرعلیتی ژن‌هاست. ارتباط ژنتیکی استعداد به MS، با هاپلوتیپ HLA-DR2 نیز به خوبی مشخص شده است. با توجه به بارز بودن سلول‌های التهابی مزمن در داخل و اطراف پلاک‌های MS، مکانیسم‌های ایمنی تخریب میلین، بیش از همه مورد بررسی واقع شده‌اند.

◉ **مورفولوژی:** MS یک بیماری مادهٔ سفید است که اختلالات مربوط به آن در سطح مغز معمولاً محدود به مناطقی هستند که راههای فیبری میلین‌دار در سطح قرار دارند یعنی ساقه مغز و نخاع. در مناطق دیگر، ضایعات نامنظم متعددی با حدود مشخص، کمی فرو رفته، شیشه‌ای (Glassy) به رنگ خاکستری (Gray-tan) وجود دارند که پلاک (Plaques) نامیده می‌شوند. مکان‌های شایع پلاک‌ها عبارتند از: ۱) اطراف بطن‌ها، ۲) اعصاب اپتیک، ۳) کیاسما، ۴) ساقهٔ مغز، ۵) راههای فیبری صعودی و نزولی، ۶) مخچه و ۷) نخاع.

در سطح میکروسکوپی، ضایعات حدود کاملاً واضحی دارند. پلاک‌ها بر ۳ نوعند:

1- Subacute cerebellar degeneration
2- Perivascular inflammatory cuffs

۱ـ پلاک‌های فعال: در آنها شواهدی از **تخریب در حال پیشرفت میلین و تعداد زیادی ماکروفاژ حاوی دبری میلین** وجود دارد. ماکروفاژها و مونوسیت‌ها بیشتر به‌صورت **بالشتک‌های دور عروقی** دیده می‌شوند. **ضایعات فعال کوچک** اغلب در اطراف وریدهای کوچک هستند. **آکسون‌ها نسبتاً حفظ می‌شوند**، هر چند ممکن است تعداد آن‌ها کاهش یابد.

۲ـ پلاک‌های غیرفعال: عبارتند از **پلاک‌های خاموشی** که در آن‌ها التهاب از بین رفته و **مقدار اندکی میلین (یا هیچ)** باقی گذاشته است. در عوض، **تکثیر آستروسیت‌ها و گلیوزها برجسته است.**

۳ـ پلاک‌های سایه‌دار[1]: در آنها حدود بین مادهٔ سفید طبیعی و مبتلا به خوبی، واضح نیست. در این جا خصوصاً در لبه‌های خارجی، **غلاف‌های میلینی نازک** قابل تشخیص هستند که نشان می‌دهد در منطقهٔ مرزی، میلین به‌طور کامل از بین نرفته و یا **بازسازی مجدد ولی نسبی میلین** صورت گرفته است.

◉ **تظاهرات بالینی:** سیر MS متغیر است ولی به طورشایع **دوره‌های متعددی از علایم جدید (عودها) و به دنبال آن، دوره‌های بهبودی رخ می‌دهد** و معمولاً **بهبودی، کامل نیست.** پیامد این الگوی عودکننده بهبود یابندهٔ بیماری، تجمع تدریجی نقایص نورولوژیک افزایش یابنده است. تظاهرات شایع‌تر عبارتند از:

۱ـ اختلال یک طرفهٔ بینایی که در طی چند روز رخ می‌دهد، یکی از تظاهرات اولیهٔ شایع MS می‌باشد و مربوط به **درگیری عصب اپتیک است (نوریت اپتیک، نوریت رتروبولبار).** تنها گروه اندکی از این بیماران (۵۰-۱۰٪) به سمت MS کامل پیش می‌روند.

۲ـ درگیری ساقهٔ مغز که سبب ایجاد **علایم اعصاب جمجمه‌ای و آتاکسی** شده می‌تواند **حرکات کنژوگهٔ چشم‌ها را دچار اختلال نماید.**

۳ـ ضایعات نخاعی سبب اختلالات حسی و حرکتی تنه و اندام‌ها، اسپاستیسیته و مشکلاتی درکنترل اختیاری عملکرد مثانه می‌شوند.

۴ـ ممکن است تغییراتی در عملکرد شناختی رخ دهد که اغلب بسیار خفیف‌تر از سایر یافته‌هاست.

نکته: **تخمین زمان عود بعدی برای هر بیمار، دشوار است.**

نکته: **هدف بیشتر درمان‌های کنونی، کاهش میزان و شدت عودهاست** و نه بازگرداندن عملکرد از دست رفته.

نکته: ویژگی‌های CSF در مبتلایان به MS شامل **افزایش خفیف سطح پروتئین، باندهای الیگوکلونال، افزایش نسبت گاماگلوبولین و پلئوسیتوز متوسط در $\frac{1}{3}$ موارد** می‌باشند.

نکته: هر چند نوارهای الیگوکلونال، نشانگر **فعالیت بیماری هستند**، نقش‌داشتن آن‌ها در مکانیسم بیماری مشخص نشده است.

MRI بسیار به شناخت MS کمک نموده زیرا **توزیع ضایعات را در سیستم** عصبی طی بیماری فعال نشان می‌دهد. با استفاده از MRI مشخص شده که **اغلب تعداد ضایعات مغز بیماران در MRI** از آنچه که در معاینهٔ بالینی مورد انتظار است، بیشتر می‌باشد و ظهور و ناپدید شدن ضایعات از آنچه که قبلاً تصور می‌شد، بیشتر است.

مثال: در مورد اسکلروز متعدد (MS) کدام جملهٔ زیر صحیح است؟
(پرانترنی ـ اسفند ۸۲)

الف) حداکثر میزان بروز این بیماری در سنین ۶۰ به بالا می‌باشد.
ب) ماده سفید در نواحی بطنی از محل‌های شایع گرفتاری در MS است.
ج) دستگاه عصبی محیطی در اکثر موارد گرفتار است.
د) در بررسی مایع مغزی نخاعی (CSF) اکثراً افزایش قابل توجه گاماگلوبولین از نوع مونوکلونال دیده می‌شود.

پاسخ: ب

◘ **سایر بیماری‌های دمیلینیزان اکتسابی:** دمیلیناسیون با واسطهٔ ایمنی پس از شماری از بیماری‌های عفونی سیستمیک **شامل بیماری‌های ویروسی نسبتاً خفیف** رخ می‌دهد که علت آن انتشار مستقیم عامل عفونی به دستگاه عصبی نمی‌باشد. عقیده بر این است که **پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های وابسته به پاتوژن** با آنتی‌ژن‌های میلین، **واکنش متقاطع** داده و منجر به تخریب میلین می‌شوند. برخلاف MS این بیماری‌ها **مونوفازیک هستند و بروز نسبتاً حادی دارند.**

◉ **انسفالومیلیت منتشر حاد:** علایم به‌طور تیپیک، **۲-۱ هفته پس از عفونت** ایجاد شده و به‌صورت سردرد، **لتارژی و کوما** هستند که بر خلاف یافته‌های موضعی MS، نشان می‌دهد درگیری مغز در این بیماری **منتشر است.** علایم به سرعت پیشرفت نموده و در حدود ۲۰٪ موارد منجر به مرگ می‌شوند، بیماران باقی مانده **کاملاً بهبود** می‌یابند.

◉ **انسفالومیلیت هموراژیک نکروزان حاد:** بیماری مخرب‌تری است که به‌طور تیپیک، **بالغین جوان و کودکان** را مبتلا می‌سازد.

◉ **میلینولیز مرکزی پل**[2]: دارای ویژگی‌های زیر است:

۱ـ فرایندی **غیرایمیون** است.

۲ـ میلین در مرکز پل از بین می‌رود ولی ضایعات مشابه در سایر نقاط مغز نیز دیده می‌شوند.

۳ـ اغلب پس از **تصحیح سریع هیپوناترمی** رخ می‌دهد ولی در **الکلیسم و اختلالات الکترولیتی و اسمولی شدید** نیز دیده می‌شود.

۴ـ اغلب بیماران با **کوادری پلژی سریعاً پیشرونده** تظاهر می‌کنند.

◘ **لوکودیستروفی‌ها:** دارای ویژگی‌های زیر هستند:

۱ـ بیماری‌های **دمیلینیزان ارثی** می‌باشند.

۲ـ علایم بالینی، ناشی از سنتز یا turn over **غیرطبیعی میلین** می‌باشند.

۳ـ برخی از این بیماری‌ها، **آنزیم‌های لیزوزومی** و برخی از آن‌ها، **آنزیم‌های پراکسی‌زومی**[3] را درگیر نموده و برخی **با موتاسیون‌هایی در پروتئین‌های میلین** همراهند.

۴ـ اغلب، **اتوزومال غالب** هستند ولی موارد وابسته به X هم رخ می‌دهد.

◉ **مورفولوژی:** پاتولوژی لوکودیستروفی‌ها، بیشتر **مادهٔ سفید** را درگیر می‌کند و به صورت **غیرطبیعی بودن منتشر رنگ (خاکستری و نیمه شفاف) و حجم (کاهش یافته)** آن می‌باشد. با از بین رفتن مادهٔ سفید، موارد زیر دیده می‌شوند: **۱) آتروفی مغز، ۲) بزرگ شدن بطن‌ها و ۳) تغییرات ثانویهٔ در مادهٔ خاکستری.**

از بین رفتن میلین در لوکودیستروفی‌ها شایع بوده و **اغلب ماکروفاژها پر از لیپید** هستند. در برخی از این بیماری‌ها **انکلوزیون‌های خاصی ناشی از تجمع لیپیدها** دیده می‌شود.

◉ **تظاهرات بالینی: درگیری منتشر مادهٔ سفید** سبب بروز موارد زیر می‌شود: **۱) اختلال در مهارت‌های حرکتی، ۲) اسپاستیسیته، ۳) هیپوتونی و ۴) آتاکسی.**

نکته: هر چه سن شروع بیماری **کمتر** باشد، نقایص ایجاد شده و سیر بالینی **شدیدتر** خواهند شد.

بیماری‌های تغذیه‌ای

◘ **کمبود تیامین:** علاوه بر اثرات سیستمیک (بری بری)، ممکن است دو سندرم زیر رخ دهند:

۱ـ آنسفالوپاتی ورنیکه به‌صورت **شروع حاد گیجی، اختلال در حرکات چشم و آتاکسی.**

۲ـ سندرم کورساکوف: در صورت عدم شناخت و درمان مراحل حاد، وضعیتی عمدتاً **برگشت‌ناپذیر** و طولانی به نام سندرم کورساکوف رخ می‌دهد که با **اختلالات عمیق حافظه** همراه است.

نکته: علل زمینه‌ای کمبود تیامین عبارتند از: **الکلیسم مزمن (شایع‌ترین علت)، کمبود تیامین به علت اختلالات گاستریک (شامل کارسینوم، گاستریت مزمن و استفراغ پایدار).**

نکته: **درمان با تیامین** می‌تواند علایم سندرم ورنیکه را برطرف کند.

◉ **مورفولوژی:** آنسفالوپاتی ورنیکه توسط **کانون‌هایی از خونریزی و نکروز خصوصاً در اجسام پستانی**[4] **و همچنین در مجاور بطن‌های ۳ و ۴** شناخته می‌شود. علی‌رغم وجود **نکروز**، بسیاری از نورون‌های این ساختمان‌ها به‌طور نسبی حفظ می‌شوند. سیر ضایعات به ترتیب زیر است:

۱ـ ضایعهٔ اولیه با مویرگ‌های متسع و سلول‌های اندوتلیال برجسته.

1- Shadow plaques
2- Central pontine myelinolysis
3- Peroxisomal enzymez
4- Mammilary bodies

۲ - نشت گلبول‌های قرمز از مویرگ‌ها به داخل بافت بینابینی و ایجاد خونریزی.

۳ - بهبودی ضایعه و انفیلتراسیون ماکروفاژها و ایجاد یک فضای کیستیک حاوی ماکروفاژهای مملو از هموسیدرین به عنوان نشانهٔ دایمی این واقعه.

نکته : به‌نظر می‌رسد ضایعات هستهٔ داخلی پشتی تالاموس بیشترین ارتباط را با اختلال حافظه در سندرم کورساکوف داشته باشند.

▫ کمبود ویتامین B_{12}: علاوه بر آنمی پرنیشیوز منجر به نقایص نورولوژیک مخرب مرتبط با تغییراتی در نخاع می‌شود. این اختلال هر دو گروه فیبرهای صعودی و نزولی نخاع را درگیر می‌کند، به همین علت دژنراسیون مرکب تحت حاد نخاع[1] نام گرفته است.

علایم بیماری طی چند هفته با آتاکسی خفیف، بی‌حسی و گزگز[2] اندام‌های تحتانی شروع شده و ممکن است به سرعت پیشرفت نموده و سبب ضعف اسپاستیک اندام‌های تحتانی شوند. ممکن است پاراپلژی کامل رخ دهد.

نکته : با درمان جایگزینی کامل ویتامین، بهبود بالینی رخ می‌دهد هر چند در صورت ایجاد پاراپلژی کامل، بهبودی اندک است.

اختلالات متابولیک اکتسابی

▫ هیپوگلیسمی: از آنجا که مغز برای تولید انرژی به گلوکز به عنوان یک سوبسترا نیاز دارد، اثرات سلولی کاهش گلوکز مشابه محرومیت از اکسیژن (هیپوکسی) هستند. الگوی آسیب مشابه هیپوکسی گلوبال بوده و خصوصاً در ناحیهٔ CA_1 هیپوکامپ رخ می‌دهد.

نکته : یکی از تفاوت‌های مهم آسیب مغز در هیپوگلیسمی در مقایسه با هیپوکسی، سالم ماندن نسبی سلول‌های پورکنژ مخچه در هیپوگلیسمی است.

▫ انسفالوپاتی کبدی: در مراحل اولیه، بیماران به هنگام دراز کردن بازوها و نگهداشتن کف دست به طرف معاینه‌کننده، ترمور تشخیصی «Flapping» (آستریکسیس) دارند. از آنجا که کبد نمی‌تواند آمونیوم را از راه سیکل اوره، حذف کند به‌نظر می‌رسد که این مادهٔ متابولیک سبب تغییرات عملکرد مغز شود هر چند سطوح مطلق آمونیوم در بیماران علامتدار بسیار متغیرند. پاسخ سلولی CNS، عمدتاً گلیال و به‌صورت ایجاد هسته‌های متورم رنگ پریده‌ای از آستروسیت‌ها در کورتکس و گانگلیون‌های بازال می‌باشد (سلول‌های آلزایمری نوع II)

اختلالات توکسیک

از آلاینده‌های محیطی، مونوکسیدکربن سبب هیپوکسی همراه با آسیب انتخابی گلوبوس پالیدوس می‌شود.

▫ اتانول: ماده‌ای با اثرات مختلف بر مغز می‌باشد. در حالیکه اثرات مسمومیت حاد با اتانول برگشت‌پذیر هستند، دریافت بیش از حد آن منجر به اختلال متابولیک شدید شامل تورم مغز و مرگ می‌شود. مواجههٔ مزمن با الکل منجر به اختلال عملکرد مخچه‌ای در ۱٪ افراد به‌صورت آتاکسی تنه‌ای، راه رفتن ناپایدار و نیستاگموس می‌شود. بعلاوه ممکن است الکل به هنگام تکامل مغز بر آن اثر نموده و منجر به سندرم جنین الکلی شود.

▫ متوتروکسات: به عنوان یکی از مواد ضدنئوپلاستیک مهم می‌تواند سبب آسیب CNS شود خصوصاً در افرادی که درمان اینتراتکال یا سیستمیک با دوز بالا در ترکیب با رادیوتراپی دریافت می‌کنند.

نکته : تغییرات مورفولوژیک مرتبط با سمیت متوتروکسات در مادهٔ سفید برجسته‌تر بوده و عبارتند از: ۱) نکروز، ۲) دمیلیناسیون، ۳) گلیوز و ۴) کلسیفیکاسیون.

بیماری‌های دژنراتیو و دمانس‌ها

صرف‌نظر از اتیولوژی، دمانس جزیی از روند طبیعی افزایش سن نیست و همواره نشاندهندهٔ یک فرآیند پاتولوژیک است. تمامی انواع دمانس، دژنراتیو نیستند. بیماری‌های عروقی ازجمله علل مهم دمانس هستند.

نکته : بیماران دچار انفارکتوس‌های متعدد و دو طرفهٔ ماده سفید و خاکستری (Centrum Semiovale) طی یک دورهٔ چند ماهه تا چند ساله، مبتلا به دمانسی به نام دمانس عروقی (مولتی‌انفارکت) خواهند شد.

نکته : هنگامی که الگوی آسیب ترجیحاً مناطق وسیعی از مادهٔ سفید ساب‌کورتیکال را درگیر نموده و سبب از بین رفتن میلین و آکسون شود، آن را بیماری Binswanger می‌نامند.

▫ بیماری آلزایمر: شایع‌ترین علت دمانس در افراد مسن است. تظاهرات بالینی آن به صورت اختلال تدریجی عملکردهای ذهنی برتر و تغییرات خلق و رفتار می‌باشد. بروز دیس‌اورینتاسیون پیشرونده، از بین رفتن حافظه و آفازی در مراحل بعد به وقوع می‌پیوندد که نشانگر اختلال شدید عملکرد کورتکس است. ۱۰-۵ سال بعد، بیمار شدیداً ناتوان شده، صحبت نمی‌کند و بی‌حرکت می‌شود. معمولاً مرگ به علت پنومونی یا سایر عفونت‌های همزمان رخ می‌دهد.

هر چند بررسی پاتولوژیک بافت مغز جهت تشخیص قطعی ضروری است، ترکیب ارزیابی بالینی و روش‌های رادیولوژیک جدید، در ۹۰-۸۰٪ موارد منجر به تشخیص دقیق می‌شوند. ندرتاً قبل از ۵۰ سالگی علامت‌دار می‌شود (مگر برخی موارد ارثی).

◎ پاتوژنز: شواهدی از انواع فامیلی بیماری نشان می‌دهند که تجمع نوعی پپتید (آمیلویید β یا $A\beta$) در مغز، زنجیره‌ای از وقایع را شروع می‌نماید که منجر به تغییرات مورفولوژیک بیماری آلزایمر و دمانس خواهد شد. این پپتید از پروتئین غشایی بزرگتری به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلویید (APP) مشتق می‌شود. با افزایش سن، $A\beta$ به آهستگی تولید شده و تجمع می‌یابد. موتاسیون‌های APP یا اجزای گاما-سکرتاز[3] منجر به بیماری آلزایمر فامیلی با شروع زودرس در نتیجهٔ افزایش سرعت تجمع $A\beta\beta$ می‌شوند.

نکته : بیماری آلزایمر تقریباً در همهٔ بیماران مبتلا به تریزومی ۲۱ (سندرم داون) که تا ۴۵ سالگی زنده مانده‌اند، رخ می‌دهد (به علت اثرات ناشی از افزایش تعداد ژن‌های APP).

نکته : یکی از آلل‌های آپولیپوپروتئینی به نام APO-E4 در ۳۰٪ موارد دیده شده و به‌نظر می‌رسد که موجب افزایش خطر ابتلا به بیماری و کاهش سن بروز بیماری شود.

نکته : ژن SORL1 با بیماری آلزایمر دیررس مرتبط است.

◎ مورفولوژی: در بررسی ماکروسکوپی موارد زیر قابل توجهند:

۱ - درجات متغیری از آتروفی کورتکس

۲ - اتساع سولکوس‌ها که در لوب‌های فرونتال، تمپورال و پاریتال برجسته‌ترند.

۳ - بزرگی جبرانی بطن‌ها در آتروفی قابل‌توجه مغز (هیدروسفالی Ex vacu)

در بررسی میکروسکوپی، موارد زیر قابل مشاهده‌اند:

۱ - پلاک‌ها (نوعی ضایعهٔ خارج سلولی)

۲ - کلافه‌های نوروفیبریلری (نوعی ضایعهٔ داخل سلولی)

الگوی پیشرفت درگیری مناطق مختلف مغز نسبتاً ثابت است و به صورت شروع تغییرات پاتولوژیک از کورتکس انتورینال[4] و سپس انتشار به تشکیلات هیپوکامپ و ایزوکورتکس و نهایتاً گسترش به نئوکورتکس می‌باشد.

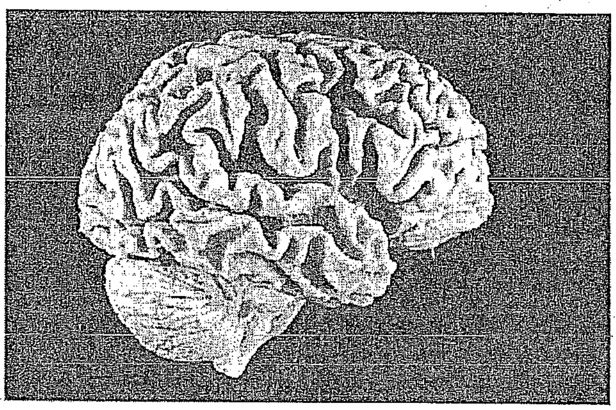
۱ - پلاک‌های نوریتیک: تجمعات کانونی کروی شکل از زواید نوریتیک متسع و پیچ خورده در رنگ‌آمیزی نقره هستند (نوریت‌های دیستروفیک) که اغلب در اطراف هستهٔ آمیلوئید مرکزی یافت می‌شوند و سایز آن‌ها از 20-200 μm

1- Subacute combined degeneration of the spinal cord.

2- Tingling

3- γ-secretas

4- Entorhinal cortex



شکل ۹-۱۴. بیماری آلزایمر. از بین رفتن وسیع پارانشیم مغز به نازک شدن چین و شکنج‌های قشر مغز و گشاد شدن شیارها می‌انجامد.

متغیر است. **سلول‌های میکروگلیال و آستروسیت‌های واکنشی** در محیط حضور دارند. این پلاک‌ها در مناطق زیر یافت می‌شوند: **هیپوکامپ، آمیگدال و نئوکورتکس.**

نکته: معمولاً کورتکس‌های حسی و حرکتی اولیه تا مراحل انتهایی بیماری، حفظ می‌شوند. هستهٔ آمیلوییدی **حاوی $A\beta$** می‌باشد.

نکته: رسوبات $A\beta$ فاقد هرگونه واکنش نوریتیک در اطراف، پلاک‌های منتشر نامیده می‌شوند که به‌طور تیپیک در بخش سطحی کورتکس مغز و همچنین گانگلیون‌های بازال و کورتکس مخچه یافت شده و ممکن است نشان‌دهندهٔ مراحل اولیهٔ ایجاد پلاک باشند (شکل ۹-۱۴).

۲ـ کلافه‌های نوروفیبریلری: دستجاتی از جفت فیلامان‌های ماریپچی بازوفیل در سیتوپلاسم نورون‌ها هستند که هسته را جابجا نموده یا احاطه می‌کنند. کلافه‌ها بعد از مرگ نورون باقی مانده و به نوعی پاتولوژی خارج سلولی تبدیل می‌شوند. مناطق شایع آن‌ها عبارتند از: **نورون‌های کورتیکال خصوصاً کورتکس انتورینال، سلول‌های هرمی هیپوکامپ، آمیگدال، مغز قدامی بازال[1] و هسته‌های رافه.**

نکته: یکی از اجزای اصلی جفت فیلامان‌های ماریپچی، انواع هیپرفسفریلهٔ غیرطبیعی **پروتئین Tau** هستند.

نکته: کلافه‌ها، تنها به بیماری آلزایمر اختصاص ندارند.

مثال: شایع‌ترین عامل دمانس در سالخوردگان کدام است؟ (پرانترنی ـ اسفند ۸۰)

الف) بیماری ایسکمیک مغز　　ب) بیماری آلزایمر

ج) بیماری پارکینسون　　د) بیماری هانتینگتون

پاسخ: ب

▫ **پارکینسونیسم**: سندرمی بالینی است که با ویژگی‌های زیر شناخته می‌شود: **کاهش حالات چهره (صورت شبه ماسک)، قامت خمیده، کندی حرکات اختیاری، قدم برداشتن Festinating (قدم‌هایی که به تدریج کوتاهتر و سریعتر می‌شوند)، رژیدیتی و ترمور Pill-rolling.**

این نوع اختلال حرکتی در شماری از وضعیت‌ها دیده می‌شود که ویژگی مشترک آنها، **آسیب نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه[2] یا برآمدگی‌های آنها به استریاتوم** است. داروهای مؤثر بر این نورون‌ها نیز قادر به ایجاد پارکینسونیسم هستند خصوصاً **آنتاگونیست‌های دوپامین و توکسین‌هایی مانند MPTP.**

پارکینسونیسم ممکن است درسایر بیماری‌ها شامل موارد زیر دیده شود: **پارکینسونیسم پس از آنسفالیت** (مرتبط با پاندمی آنفولانزا)، **آتروفی چندسیستمی، فلج فوق هسته‌ای پیشرونده، دژنراسیون کورتیکوبازال و برخی موارد بیماری هانتینگتون.**

◉ بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک: شایع‌ترین بیماری نورودژنراتیو مرتبط با پارکینسونیسم است. این تشخیص در بیماران مبتلا به پارکینسونیسم پیشرونده **در غیاب یک اتیولوژی توکسیک یا شناخته شده و در صورت پاسخ بالینی به L-DOPA**، مطرح می‌شود.

نکته: بیشتر موارد بیماری پارکینسون، **اسپورادیک** هستند ولی انواع اتوزومال غالب و مغلوب نیز وجود دارد.

نکته: بیماری پارکینسون **با موتاسیون در ۳ لوکوس ژنی همراه است: ۱ـ ژن کد کنندهٔ parkin، ۲ـ ژن کد کنندهٔ UCHL-1 و ۳ـ ژن کد کنندهٔ α-synuclein** (به‌طوری که اجسام لوی (lewy) که برای بیماری تشخیصی هستند حاوی این پروتئین می‌باشند).

◉ مورفولوژی: در بررسی ماکروسکوپی، **رنگ پریدگی جسم سیاه و لوکوس سرلئوس** دیده می‌شود. در بررسی میکروسکوپی، **از بین رفتن نورون‌های پیگمانتهٔ کاتکول آمینرژیک در این مناطق، گلیوز و وجود اجسام لوی در برخی از نورون‌های باقی مانده** دیده می‌شوند.

اجسام لوی (Lewy bodies): انکلوزیون‌های گرد تا بیضی ائوزینوفیل، داخل سیتوپلاسمی، منفرد یا متعدد با مرکزی متراکم می‌باشند که توسط یک هالهٔ کم‌رنگ احاطه شده و از فیلامان‌هایی از جنس α-synuclein به همراه سایر پروتئین‌ها ساخته شده‌اند. ممکن است در **سلول‌های کولینرژیک هستهٔ بازال Meynert و سایر هسته‌های ساقه مغز** یافت شوند.

نکته: وجود اجسام لوی در **ساختمان‌های لیمبیک و نئوکورتکس، با اختلالات شناختی** همراه است **(دمانس اجسام لوی).**

◉ تظاهرات بالینی: L-DOPA در درمان علامتی، بسیار مؤثر است ولی اثر قابل‌توجهی بر ماهیت پیش روندهٔ بیماری ندارد و با گذشت زمان اثر آن در رفع علایم بیماری کاهش یافته و به نوبهٔ خود سبب ایجاد **نوساناتی در عملکرد حرکتی** می‌شود.

این بیماری طی **یک دورهٔ ۱۵-۱۰ ساله** پیشرفت نموده و در نهایت سبب **کندی شدید حرکت تا حد بی‌حرکتی** می‌شود. **معمولاً مرگ به علت عفونت یا افتادن‌های مکرر** در نتیجهٔ ناپایداری قامت رخ می‌دهد. ۱۵-۱۰٪ از مبتلایان به پارکینسون، دچار **دمانس** می‌شوند که **بروز آن با افزایش سن افزایش** می‌یابد.

ویژگی‌های تشخیصی آن عبارتند از: **سیر نوسانی و وجود توهم**. در حالی که بسیاری از مبتلایان دارای شواهد پاتولوژیک بیماری آلزایمر هستند، این نوع دمانس در سایر بیماران به **انتشار گستردهٔ اجسام لوی در کورتکس مغز** نسبت داده می‌شود.

مثال: در اتوپسی بیماری، رنگ‌پریدگی ماده سیاه مغز (Substantia Nigra) دیده می‌شود. از نظر میکروسکوپی کاهش نورون‌های پیگمانته همراه با گلیوز و درون انباشت‌های داخل سیتوپلاسمی ائوزینوفیلیک گرد با مرکز متراکم‌تر مشاهده می‌شوند. کدام تشخیص زیر بیشتر مطرح است؟ (دستیاری ـ اسفند ۷۷)

الف) بیماری آلزایمر　　ب) اسکلروز مولتیپل

ج) بیماری پارکینسون　　د) بیماری پیک

پاسخ: ج

▫ **بیماری هانتینگتون (HD)**: بیماری ارثی اتوزومال غالب‌است و به علت **دژنراسیون استریاتوم** (دمدار و پوتامن)[3] ایجاد می‌گردد. **دمانس، اختلال حرکتی پیشرونده به‌صورت حرکات پرشی[4]، هیپرکینتیک و گاهاً دیس‌تونیک (کره)** در تمام بخش‌های بدن ایجاد می‌شود. احتمال ایجاد پارکینسونیسم همراه با برادی‌کینزی و رژیدیتی وجود دارد. بیماری، پیشرونده بوده و پس از یک دورهٔ متوسط **۱۵ ساله** منجر به مرگ می‌شود.

نکته: یک نوع موتاسیون مشابه در تمام بیماران به صورت **افزایش تکرار CAG روی کروموزوم ۴** وجود دارد.

نکته: هر چه تعداد تکرارهای CAG **بیشتر** باشد، شروع بیماری **زودتر** خواهد بود ولی سیر بیماری مستقل از مقدار تکرارهاست.

گسترش تکرارهای نوکلئوتیدی در طی **اسپرماتوژنز** صورت می‌گیرد و **انتقال از پدر** سبب بروز زودرس بیماری در نسل بعد می‌شود.

1- Basal forebrain
2- Substantia nigra
3- Caudate and putamen
4- Jerk

• مورفولوژی: در بررسی ماکروسکوپی، مغز کوچک شده و آتروفی شدید هستهٔ دمدار (Caudate) و به میزان کمتر پوتامن قابل مشاهده است. احتمال آتروفی ثانویهٔ گلوبوس پالیدوس وجود دارد. اتساع بطن ۳ و آتروفی لوب فرونتال و به میزان کمتر پاریتال و گاهاً کل کورتکس دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی، فقدان شدید نورون‌ها در استریاتوم (ابتدا نورون‌های کوچک و سپس بزرگتر) وجود دارد. نورون‌های شاخه‌دار با سایز متوسط که از GABA، انکفالین، دینورفین و مادهٔ P به عنوان انتقال دهندهٔ عصبی استفاده می‌کنند، بیش از همه درگیر می‌شوند. گلیوز فیبریلری بیش از حد مورد انتظار است.

نکته: ارتباط مستقیمی بین میزان دژنراسیون استریاتوم و شدت علایم حرکتی وجود دارد، این ارتباط بین تعداد نورون‌های از بین رفتهٔ کورتکس و دمانس ضعیف‌تر است.

نکته: نورون‌های استریاتال باقی مانده و کورتکس حاوی انکلوزیون‌های داخل سلولی متشکل از پروتئین هانتینگتون یوبیکوئیتینه[1] هستند.

• تظاهرات بالینی: سن شروع بیماری به‌طور شایع در دهه‌های ۵-۴ می‌باشد و با تعداد تکرارهای CAG مرتبط است. در صورتی که تعداد تکرارها بیش از ۷۰ نسخه باشد، بیماری در سنین نوجوانی و حتی زودتر ظاهر شده و HD جوانی نامیده می‌شود. اغلب علایم حرکتی قبل از اختلالات شناختی رخ می‌دهند و عبارتند از: کره به‌صورت افزایش حرکات پرشی غیرارادی در تمام قسمت‌های بدن و حرکات چرخشی انتهاها.

دژنراسیون‌های نخاعی مخچه‌ای

▫ آتاکسی فردریش: یک بیماری پیشروندهٔ اتوزومال مغلوب است که در دههٔ اول زندگی با آتاکسی راه رفتن آغاز می‌شود. سایر ویژگی‌های آن عبارتند از: حرکات زمخت دست‌ها و دیس‌آرتری، کاهش یا فقدان رفلکس‌های تاندونی عمقی و وجود نشانهٔ بابنسکی، اختلال در حس وضعیت مفصل و ارتعاش و در برخی مواقع از بین رفتن حس درد و حرارت و لمس سطحی، ایجاد پای چنبری (club foot) و کیفواسکولیوز در بیشتر بیماران و بروز بالای بیماری قلبی و دیابت.

بیشتر بیماران طی ده سال به ویلچر وابسته می‌شوند. علت مرگ، عفونت‌های ریوی و بیماری قلبی می‌باشد. بیشتر موارد بیماری با گسترش تکرار تری‌نوکلئوتید GAA همراهند که پروتئین حاصل از آن در تعیین سطوح آهن سلول‌ها دخالت دارد. این موتاسیون منجر به کاهش سطح پروتئین می‌شود.

بیماری‌های نورون محرکه

▫ اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) یا بیماری لوگریگ[2]: شایع‌ترین شکل نورودژنراسیون مؤثر بر سیستم حرکتی است. ویژگی‌های آن عبارتند از: آتروفی عضلانی (آمیوتروفی) و هیپررفلکسی ناشی از از بین رفتن نورون‌های محرکهٔ فوقانی و تحتانی.

عبارت اسکلروز جانبی به دژنراسیون راههای کورتیکواسپاینال بخش جانبی نخاع در نتیجهٔ از بین رفتن نورون‌های محرکهٔ فوقانی اشاره دارد. مردان کمی بیشتر از زنان مبتلا می‌شوند. بیماری در دههٔ ۵ به بعد آشکار می‌شود. در حالیکه بیشتر موارد، اسپورادیک هستند، ۱۰-۵٪ فامیلی بوده و وراثت اتوزومال غالب دارند.

نکته: شناخته شده‌ترین لوکوس بیماری روی کروموزوم 21 بوده و ژن کدکننده نوعی سوپر اکسید دیس‌موتاز (SOD1) را درگیر می‌کند.

• مورفولوژی: در بررسی ماکروسکوپی، واضح‌ترین تغییرات در ریشه‌های قدامی نخاع دیده می‌شوند که خاکستری (به جای سفید) و نازک شده‌اند. ممکن است در موارد شدید، گیروس پیش مرکزی[3] (کورتکس حرکتی) تا حدی آتروفی شده باشد.

بررسی میکروسکوپی، نشاندهندهٔ کاهش تعداد نورون‌های شاخ قدامی در طول نخاع همراه با گلیوز واکنشی و از بین رفتن رشته‌های میلین‌دار ریشهٔ قدامی می‌باشد. یافته‌های مشابهی در درگیری هسته‌های اعصاب جمجمه‌ای حرکتی یافت می‌شود و تقریباً همیشه اعصاب مربوط به عضلات خارج چشمی حفظ می‌شوند.

▫ آتروفی بولبواسپاینال (بیماری کندی Kennedy)[4]: توارث وابسته به X دارد و غالباً در بالغین دیده می‌شود. بروز در بالغین درگیر کنندهٔ نورون‌های محرکهٔ تحتانی است. دارای ویژگی‌های زیر می‌باشد:

۱ ـ آمیوتروفی دیستال اندام
۲ ـ نشانه‌های بولبار مانند دیس‌فاژی، آتروفی و فاسیکولاسیون زبان
۳ ـ عدم حساسیت به آندروژن با علایم ژنیکوماستی، آتروفی بیضه و الیگواسپرمی
۴ ـ اختلالات ناشی از تکرار تری نوکلئوتید در گیرندهٔ آندروژن

▫ آتروفی عضلانی نخاعی: گروه مجزایی از بیماری‌های نورون محرکه با توارث اتوزومالی مغلوب هستند که در کودکی یا نوجوانی آغاز می‌شوند. از بین رفتن نورون‌های محرکه تحتانی و ضعف ناشی از آتروفی رشته عضلانی (اغلب پان فاسیکولار) در این بیماران مشاهده می‌گردند.

شایع‌ترین نوع آن SMA1 یا بیماری وردینگ هافمن است که در هنگام تولد یا طی ۴ ماه اول زندگی ظاهر شده معمولاً در عرض ۳ سال اول زندگی منجر به مرگ می‌گردد.

نکته: موتاسیون‌هایی در ژن SMN بر روی کروموزوم ۵ در تمام انواع بیماری دیده می‌شود.

بیماری‌های سیستم عصبی محیطی

▫ سندرم گیلن‌باره: این بیماری یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تهدید کنندهٔ حیات سیستم عصبی محیطی می‌باشد. ممکن است خودبه‌خود یا پس از یک عفونت سیستمیک (معمولاً ویروسی) یا سایر استرس‌ها رخ دهد. تظاهرات بیماری عبارتند از: ضعف حرکتی صعودی سریعاً پیشرونده (که می‌تواند با درگیری عضلات تنفسی منجر به مرگ شود) و درگیری حسی بسیار خفیف‌تر از اختلال عملکرد حرکتی. یافته‌های هیستوپاتولوژیک غالب عبارتند از: میلین‌زدایی قطعه‌ای[5] و انفیلتراسیون تعداد کمی ماکروفاژ و لنفوسیت‌های واکنشی در اعصاب محیطی.

نکته: ویژگی‌های CSF در این بیماری شامل افزایش سطح پروتئین همراه با واکنش سلولی خفیف می‌باشند.

نکته: با توجه به مواردی که پس از عفونت رخ می‌دهند، بیش از همه، اساس ایمونولوژیک برای این سندرم مطرح است.

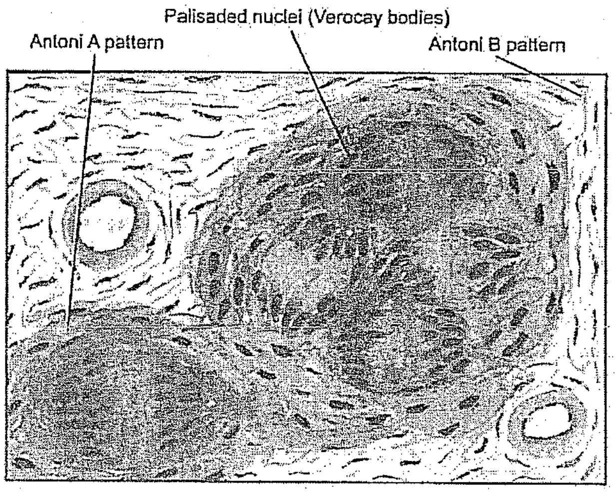
نکته: پلاسمافرز یا ایمونوگلوبولین داخل وریدی طول مدت بیماری را کوتاه می‌کنند. بیشتر بیماران با مراقبت‌های حمایتی در طول زمان بهبود می‌یابند.

نئوپلاسم‌های سیستم عصبی محیطی

بسیاری از این تومورها، شاخص‌های سلول شوآن را بیان می‌کنند مانند: وجود آنتی‌ژن S-100 و پتانسیل تمایز ملانوسیتی.

▫ شوآنوم: تومورهای خوش خیمی با منشأ از سلول‌های شوآن هستند. علایم آنها به فشردگی موضعی عصب درگیر یا ساختمان‌های مجاور (مانند ساقهٔ مغز یا نخاع) مربوط است. این تومورها اغلب در داخل جمجمه در زاویهٔ پلی-مخچه‌ای و چسبیده به شاخهٔ وستیبولی عصب هشتم دیده می‌شوند. معمولاً این بیماران با وزوز گوش و کاهش شنوایی تظاهر می‌یابند. اغلب، این تومور را نوروم آکوستیک می‌نامند هر چند عبارت شوآنوم وستیبولی دقیق‌تر

1- Ubiquitinated huntington protein
2- Lou Gehrig's disease
3- Precentral gyrus
4- Spinal Muscular Atrophy
5- Segmental demyelination



شکل ۱۰-۱۴. نمای آنتونی A و آنتونی B در شوانوما (Neurilemmoma)

است. در سایر نقاط سخت‌شامه، بیشتر اعصاب حسی شامل **انشعابات عصب تری ژمینال و ریشه‌های پشتی** درگیر می‌شوند. در خارج از سخت شامه، شوآنوم‌ها در **تنهٔ اعصاب بزرگ حسی و حرکتی** شایعترند.

نکته : شوآنوم‌های اسپورادیک با **موتاسیون‌هایی در ژن NF2 روی** کروموزوم 22 همراهند.

⊛ **مورفولوژی:** در بررسی **ماکروسکوپی**، شوآنوم به شکل **توده‌هایی داخل کپسولی با حدود مشخص و چسبیده به عصب، سفت و خاکستری و گاهاً دارای تغییرات کیستیک و گزانتوماتو**، دیده می‌شود.

در بررسی **میکروسکوپی**، ترکیبی از دو الگوی رشد دیده می‌شود:

۱ ـ **الگوی رشد آنتونی A:** سلول‌هایی باریک و بلند با زواید سیتوپلاسمیک به صورت دستجاتی در مناطق با سلولاریته متوسط تا بالا و ماتریکس استروماییِ اندک.

نکته : اجسام Verocay عبارتند از: حوزه‌های فاقد هسته‌ای[1] که در **بین مناطقی از هسته‌های پرچینی[2] قرار دارند.**

۲ ـ **الگوی رشد آنتونی B:** تراکم سلولی کمتر همراه با شبکهٔ سستی از سلول‌ها و میکروسیت‌ها و تغییرات میکسویید (شکل ۱۰-۱۴).

نکته : **در هر دو ناحیه، سیتولوژی سلول‌های منفرد مشابه، سیتوپلاسم آنها باریک و بلند و هسته‌های بیضی منظم دارند.**

نکته : معمولاً این تومورها، **به پروتئین S100 واکنش ایمنی نشان** می‌دهند.

⊡ **نوروفیبروم‌ها:** شایع‌ترین انواع نوروفیبروم‌ها در ۲ مکان زیر رخ می‌دهند: **پوست** (نوروفیبروم پوستی) و **اعصاب محیطی** (نوروفیبروم منفرد). نوروفیبروم‌ها، **اسپورادیک** هستند و یا در ارتباط با نوروفیبروماتوز نوع یک (NF1) رخ می‌دهند. ضایعات پوستی به‌صورت **ندول‌هایی** هستند که‌گاه سطح آن‌ها **هیپرپیگمانته** است و ممکن است **بزرگ و پایه‌دار** شوند. **خطر بدخیمی در آن‌ها بسیار کم است و** تنها از نظر **مسایل زیبایی** برداشته می‌شوند.

نکته : **نوروفیبروم شبکه‌ای[3]** بیشتر در زمینهٔ NF1 رخ می‌دهد.

⊛ **مورفولوژی**

الف) نوروفیبروم پوستی: از نظر مورفولوژیک دارای خصوصیات زیر هستند:

۱ ـ در محل **درم و چربی زیرپوستی** قرار دارند.

۲ ـ **به‌صورت توده‌هایی با حدود مشخص ولی فاقد کپسول، متشکل از سلول‌های دوکی** دیده می‌شوند.

۳ ـ با وجود ماهیت **غیرتهاجمی**، گاهی گرفتاری ساختمان‌های مجاور توسط لبه‌های ضایعه دیده می‌شود.

۴ ـ **استرومای غنی از کلاژن همراه با مقدار کمی مادهٔ میکسویید دارند.**

۵ ـ ضایعات داخل اعصاب محیطی، ظاهر هیستولوژیک مشابهی دارند.

ب) نوروفیبروم شبکه‌ای: دارای مشخصات مورفولوژیک زیر می‌باشند:

۱ ـ شایع‌ترین محل آن‌ها **تنهٔ اعصاب بزرگ** است.

۲ ـ اغلب، **متعدد** هستند.

۳ ـ در محل ضایعه، عصب میزبان به طور **نامنظم** گسترش می‌یابد.

۴ ـ برخلاف شوآنوم‌ها، ضایعه **قابل جدا کردن از عصب نیست.**

۵ ـ حاشیهٔ تومور **نامشخص** است.

۶ ـ در بررسی میکروسکوپی، ضایعه دارای **زمینهٔ میکسویید شل و سلول‌های اندک** است. انواعی از سلول‌ها حضور دارند که شامل **سلول‌های شوآن** (دارای هسته‌های باریک و بلند و گسترش‌های سیتوپلاسمی ائوزینوفیل)، **سلول‌های فیبروبلاستی چند قطبی بزرگتر و انفیلتراسیون سلول‌های التهابی که اغلب حاوی ماست‌سل هستند،** می‌باشند.

⊡ **تومور بدخیم غلاف عصب محیطی[4]:** سارکوم‌هایی **بسیار بدخیم با تهاجم موضعی** که اغلب منجر به **عودهای مکرر** و در نهایت **انتشار متاستاتیک** می‌شوند. برخلاف نامشان این تومورها از ترانسفورماسیون بدخیم شوآنوم‌ها منشأ نمی‌گیرند بلکه از **ترانسفورماسیون نوروفیبروم شبکه‌ای یا به‌صورت de novo** ایجاد می‌شوند. بعلاوه ممکن است پس از **رادیاسیون درمانی** رخ دهند.

⊛ **مورفولوژی:** توده‌هایی تومورال با حدود نامشخص همراه با انفیلتراسیون در طول محور عصب می‌باشند. **تهاجم به بافت‌های نرم مجاور** وجود دارد. برخی از آنها از نظر **پروتئین S100 مثبت** هستند.

یافته‌های هیستولوژیک متغیر ولی اغلب سلول‌های توموری **شبیه سلول‌های شوآن** می‌باشند.احتمال **تشکیل دستجات توموری** وجود دارد. **میتوز، نکروز و آپلازی شدید** هسته دیده می‌شود.

سندرم‌های توموری خانوادگی

⊡ **نوروفیبروماتوز نوع یک:** اختلالی اتوزومال غالب است که با موارد زیر شناخته می‌شود: **۱ـ نوروفیبروم‌ها (شبکه‌ای یا منفرد)، ۲ـ گلیوم‌های عصب اپتیک، ۳ـ ندول‌های پیگمانتهٔ عنبیه (ندول‌های لیش) و ۴ـ ماکول‌های هیپرپیگمانته پوستی (Cafe au lait spots)**

نکته : نوروفیبروم‌های این بیماران (خصوصاً شبکه‌ای) در مقایسه با جمعیت عادی، **ریسک بدخیمی بیشتری** دارند.

ژن NF1، سرکوب کنندهٔ تومور است و محصول آن در انتقال سیگنال وابسته به پروتئین G شرکت می‌کند.

⊡ **نوروفیبروماتوز نوع دو:** اختلالی اتوزومال غالب است که همراه با ایجاد طیف متغیری از تومورها شامل **شوآنوم وستیبولی دو طرفه، منتژیوم‌ها و گلیوم‌ها** (به‌طور تیپیک اپاندیموم نخاع) می‌باشد. دارای ضایعات غیرنئوپلاستیک به‌صورت **تجمعات کوچکی از سلول‌های شوآن یا گلیال** در محل‌های نامناسب است و **شیوع بسیار کمتری** نسبت به NF1 دارد.

نکته : برخلاف NF1، در NF2، بین نوع موتاسیون و علایم بالینی ارتباط وجود دارد؛ به طوری که موتاسیون‌های حذف‌کننده نسبت به اشتباه کننده (Missense) منجر به **فنوتیپ شدیدتری** می‌شوند.

نکته : ژن NF2 به‌طور شایع در **منتژیوم‌های اسپورادیک و شوآنوم‌ها** دچار موتاسیون می‌شود.

⊡ **توبروس اسکلروزیس:** یک سندرم اتوزومال غالب با ویژگی‌های زیر است:

۱ ـ **ایجاد هامارتوم‌ها و نئوپلاسم‌های خوش خیم در مغز و سایر بافت‌ها**

۲ ـ **هامارتوم‌های CNS** به‌صورت برآمدگی‌های (Tuber) کورتیکال و ساب‌اپاندیمی

۳ ـ تشنج مرتبط با ضایعات کورتیکال و مقاوم به داروهای ضدتشنج

1- Nuclear-free zones

2- Palisading

3- Plexiform neurofibroma

4- Malignanat Peripheral Nerve Sheate Tumor

۴ ـ ضایعات خارج مغزی شامل: آنژیومیولیپوم‌های کلیه، هامارتوم‌های گلیال شبکیه، ضایعات ریوی و رابدومیوسارکوم‌های قلب، دیده می‌شوند.

۵ ـ ضایعات پوستی شامل آنژیوفیبروم‌ها، ضخامت چرمی لکه‌های موضعی (لکه‌های Shagreen)، نواحی هیپوپیگمانته (لکه‌های Ash-leaf) و فیبروم‌های زیرناخنی[1] دیده می‌شوند.

نکته : این سندرم به علت از هم گسیختگی ژن‌های سرکوب‌کننده تومور TSC1 (کد کنندهٔ هامارتین) یا TSC2 (کدکننده توبرین) رخ می‌دهد.

● مورفولوژی: هامارتوم‌های کورتیکال توبروس اسکلروزیس، نواحی سفتی هستند که در مقایسه با کورتکس نرم مجاور، به سیب زمینی شبیه‌اند و به همین علت «Tuber» نام گرفته‌اند. این هامارتوم‌ها از نورون‌هایی با آرایش تصادفی تشکیل شده‌اند و فاقد ساختار لایه لایهٔ طبیعی کورتکس هستند. ممکن است این سلول‌های بزرگ، ترکیبی از خصایص نورونی و گلیال را بیان کنند که شامل موارد زیر هستند:

۱ ـ هسته‌های وزیکولربزرگ دارای هستک (مشابه نورون‌ها)

۲ ـ سیتوپلاسم ائوزینوفیل فراوان (مشابه آستروسیت‌های ژمیستوسیتی)[2]

مثال: به وجود آمدن هامارتوما در مناطق مختلف سیستم عصبی مرکزی مشخصه کدام یک از بیماری‌های زیر است؟ (پرانترنی ـ شهریور ۹۰)

الف) توبروس اسکلروزیس
ب) نوروفیبروماتوز نوع ۱
ج) نوروفیبروماتوز نوع ۲
د) بیماری فون هیپل لیندو

پاسخ: الف

● بیماری فون هیپل لیندو: بیماری اتوزومال غالب است که منجر به ایجاد همانژیوبلاستوم در نیم‌کره‌های مخچه، شبکیه و به میزان کمتر ساقهٔ مغز و نخاع می‌شود. کیست‌هایی در پانکراس، کبد و کلیه‌ها نیز دیده می‌شوند. استعداد شدید به ایجاد کارسینوم سلول کلیوی در این بیماران وجود دارد.

نکته : موتاسیون‌های Missense در ژن سرکوبگر توموری VHL منجر به ایجاد فئوکروموسیتوم و همانژیوبلاستوم می‌شود.

● مورفولوژی: همانژیوبلاستوم مویرگی مخچه، تظاهر نورولوژیک اصلی بیماری است که نئوپلاسمی شدیداً عروقی بوده و به‌صورت ندول دیواره‌ای همراه با یک کیست بزرگ پر از مایع رخ می‌دهد. در بررسی میکروسکوپی، ضایعه شامل نسبت متغیری از عروق به اندازهٔ مویرگ یا بزرگتر و با دیوارهٔ نازک همراه با سلول‌های استرومایی در بین آن‌ها و سیتوپلاسم واکوئول‌دار، غنی از لیپید و PAS مثبت ضعیف می‌باشد.

یادداشت

1- Subungual fibromas

2- Gemistocytic